

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 151

**LA MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE
A PROPOS DE DEUX CAS
TRAITES PAR UN DIPHOSPHONATE (E.H.D.P.)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges JARRET

né le 10 Mars 1948

à THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U.E.R. SUD-OUEST

Année 1977 - 1978



LA MYOXIE DEFIANTE PROGRESSIVE
A PROPOS DE DEUX CAS
TRAITES PAR UN DIPHOSPHONATE (E.H.D.P.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

Par M.

A. JARRET - CHIRURGIEN DENTISTE - LYON

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mars 1978
pour l'obtention du D.I.D. (Diplôme d'Infirmier Dentiste)

Par M. JARRET

le 15 Mars 1978

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N°

**LA MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE
A PROPOS DE DEUX CAS
TRAITES PAR UN DIPHOSPHONATE (E.H.D.P.)**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges JARRET

né le 10 Mars 1948

à THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N°

LA MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE
A PROPOS DE DEUX CAS
TRAITES PAR UN DIPHOSPHONATE (E.H.D.P.)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 10 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Georges JARNET

né le 10 Mars 1942

A THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la thèse

Président : Monsieur le Professeur G. VIGNON

Assesseurs : Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur R. GILLY
Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Au cours de ces deux années de C.E.S. nous avons pu apprécier la clarté de son enseignement, la richesse de son savoir et la sagesse de ses décisions.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et de nous faire l'honneur d'être le président de notre jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A nos maitres et juges

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Nous avons été émerveillé par l'étendue de son savoir et sensible à sa grande bienveillance.

Nous lui sommes reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

Monsieur le Professeur R. GILLY

Nous gardons un excellent souvenir de notre premier stage passé dans son service. Nous y avons bénéficié d'un enseignement clair et brillant et avons pu apprécier son sens des relations humaines et son esprit d'équipe.

Nous sommes heureux de le retrouver parmi les membres de notre jury.

Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

La clarté de son enseignement, sa rigueur scientifique et son enthousiasme de chercheur nous ont toujours séduits.

Nous sommes fier qu'il ait accepté de juger notre travail.

A Monsieur le Professeur G.H. FALLET

(Service de Médecine physique, rééducation et rhumatologie -
Hôpital Cantonal - GENEVE)

Il nous a accueilli durant un semestre dans son service. Nous
y avons profité de ses connaissances et de son enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond
respect.

A Monsieur le Professeur J.P. JUNOD

(Hôpital de Gériatrie - GENEVE)

Nous avons été séduit au cours de notre stage interné dans son
service par la sagesse de son jugement et la valeur qu'il attache
aux problèmes d'autrui.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. LAGIER

(Institut de Pathologie - Hôpital Cantonal - GENEVE)

Nous le remercions pour son accueil chaleureux et la confiance
qu'il nous a toujours manifestée.

Nous tenons à lui témoigner toute notre admiration et notre
amitié.

A Monsieur le Docteur Ph. COURPRON

A Madame M. RICHARD

Leurs conseils et leur étroite collaboration nous ont été précieux dans la réalisation de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos vifs remerciements.

INTRODUCTION

La myosite ossifiante progressive (M.O.P.) est une affection rare mais grave. Ses aspects cliniques et radiologiques, son évolution lente mais inexorable ont été minutieusement décrits. Par contre son étiopathogénie reste inconnue. Il n'existe pas de traitement spécifique efficace de la myosite ossifiante et celui-ci reste actuellement à l'état expérimental. C'est pourquoi cette affection a été un des premiers champs d'essai thérapeutique des diphosphonates en clinique humaine.

Après une revue de la littérature nous en rapportons deux cas traités par l'E.H.D.P. (éthane I, hydroxy I, I diphosphonate).

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

HISTORIQUE

C'est GUY PATIN, en 1692, qui semble avoir été le premier à décrire la maladie, mais la première étude anatomique revient à deux anglais John FRECK et John COPPING qui s'y intéressent 50 ans plus tard. Le premier essai thérapeutique fut sans doute celui de HENRY, en 1759, qui utilise le mercure. Un traitement à base de médication acidifiante fut tenté par ABERNETY quelques années plus tard sans succès semble-t-il.

En fait les premières recherches scientifiques remontent à 1839. Elles sont faites par TESTELIN et DAMBRESSI médecins à l'hôpital Saint-Sauveur de Lille. Ils publient dans la Gazette Médicale de Paris, et pour la première fois en France, l'étude d'une observation avec analyse d'un os de nouvelle formation extrait à l'autopsie. D'autres travaux en 1844 et 1859 mettent l'accent sur la précocité du début de la maladie et le rôle du traumatisme est pour la première fois envisagé par SKINNER en 1861. Quatre ans plus tard VIRCHOW sous le nom de "diathèse ossifiante" groupe dans un même cadre nosologique cette affection et les ostéomes. Il la considère comme étant le plus souvent héréditaire et congénitale. Quatre ans plus tard VON DUSCH reprend les travaux antérieurs et refuse de classer cette maladie avec les ostéomes. Il lui donne par ailleurs le nom qu'elle porte encore aujourd'hui de myosite ossifiante progressive.

Un an après, MUNCHMEYER reprend les douze cas publiés jusqu'alors. Il confirme l'autonomie de la maladie et en brosse un tableau clinique. Son plus grand mérite est d'avoir localisé les lésions dans le tissu interstitiel du muscle et d'avoir montré qu'elles évoluent en trois périodes : un stade d'infiltration embryonnaire, un stade d'induration fibreuse, un stade d'ossification. Il classe cette myosite ossifiante progressive dans les maladies inflammatoires mais cependant il semble ignorer les malformations congénitales associées.

Il faut attendre la thèse de GERBERT en 1875 pour que ces malformations au niveau des mains et des pieds soient mentionnées. Quelques années plus tard HELVERICH notera en particulier la présence très fréquente de microdactylie des gros orteils et des pouces.

En 1878 MAYS vient compléter les travaux réalisés jusqu'alors en démontrant que cette maladie n'est pas une myosite mais qu'il s'agit d'une prolifération du tissu conjonctif péri, intra, et même para musculaire qui comprime secondairement les muscles.

VIRCHOW en 1894 à propos de deux malades parvenus à un stade tardif soutient une théorie tumorale la GRESCHWULS-THEORIE ; l'os produirait lui-même les formations osseuses ; la M.O.P. serait une "exostosis luxurians".

Quelques années plus tard STEMPEL émet l'idée que le processus d'ossification serait dû à une perte locale du pouvoir de différenciation du mésenchyme.

Enfin en 1905 un traitement semble obtenir quelques succès : NOVE JOSSERAND traite pour la première fois un malade par la radiothérapie. La même année GASTER publie la première observation familiale de myosite ossifiante progressive : cinq membres de la même famille sont touchés : le grand-père, le père, et les trois fils.

Quelques années plus tard ROSENSTIRN fait une étude histophysiologique intéressante sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir.

1927 marque le début de l'ère endocrinienne de la M.O.P.. Les parathyroïdes sont incriminées par IPPONSUGI dans la genèse de la maladie et plusieurs parathyroïdectomies furent pratiquées sans succès durant la décade suivante. TADATOSI et MASANARI constatant chez un de leur malade une hypertrophie thymique font jouer à cette glande un rôle important dans la pathogénie de la maladie. D'autre part ces mêmes auteurs colligent dans la littérature cinq cas à début intra-utérin. DE BLASIO en 1947 s'attachera lui à démontrer que la maladie est d'origine thyroïdienne.

Des recherches dans d'autres directions sont faites parallèlement. UEHLINGER en 1936 nie le rôle des glandes endocrines et développe la théorie de la mutation mésodermique. En 1931 les travaux histologiques de ROCHER l'amène à observer des lésions de panartérite et par là même d'en déduire qu'elles sont à l'origine des foyers hémorragiques signalés par ROSENSTIRN. L'origine congénitale de la maladie est à nouveau étudiée en 1948 par VASTINE chez des jumeaux homozygotes. Cette observation sera renouvelée en 1957 par EATON. En 1952 une nouvelle tentative de traitement est effectuée : EVANS utilise pour la première fois la corticotropine et la cortisone chez une fillette. Deux ans plus tard une étude complète des anomalies osseuses est publiée par SINGLETON.

Fort de toutes les études, recherches et observations faites jusqu'à ce jour GIOVANNELLI va en 1958 faire une synthèse des 303 cas publiés dans la littérature et en conclure qu'il s'agit d'une maladie héréditaire débutant dès l'enfance, indépendante du sexe et de la race. Six ans plus tard, LUTWAK dénombre 264 cas et fait une étude minérale, métabolique, hormonale et radioactive du calcium. Quant à SMITH et ZEMAN en 1966 après une étude métabolique et histo-chimique ils concluent que le tissu musculaire est altéré intrinsèquement avant son invasion par le tissu conjonctif. Il y a dix ans LECA recense 338 cas dans la littérature. Les premières altérations de l'électromyogramme sont décrites à la même époque par CHACO. LETTS en 1968 fait la première étude chromosomique de la maladie. Elle n'apporte rien de nouveau.

Enfin en 1969 BASSETT, DONATH, FLEISCH font renaître l'espoir en utilisant pour la première fois et avec succès l'E.H.D.P. dans le traitement d'une poussée de M.O.P. chez deux de leurs malades.

DEFINITION

La myosite ossifiante progressive est une affection congénitale de l'appareil locomoteur, survenant chez l'enfant jeune et caractérisée :

Cliniquement par :

- des néoformations osseuses,
- des malformations congénitales,
- une évolution lente, progressive par poussée aboutissant à la pétrification de l'être humain ;

histologiquement par :

- une sclérose généralisée surtout marquée au niveau des organes riches en tissu réticulo endothélial (fibres collagènes des muscles striés, de leurs tendons, de leurs aponévroses, et des fascias) ;
- une métaplasie mésenchymateuse entraînant des néoformations osseuses de ce tissu.

ETIOLOGIE

FREQUENCE :

Le nombre de cas de M.O.P. reste encore limité. En 1869 MUNCHMEYER fait la première étude de la maladie à partir de douze cas. ROSENSTIRN en comptabilise 120 cas quarante ans plus tard et MAGRUDER 133 en 1926. En 1958 le nombre des malades souffrant de M.O.P. s'élève, d'après les travaux de GIOVANNELLI qui fait une revue complète de la littérature, à 303 cas. (KAPLAN, 1963) recense 25 nouveaux cas en 1963 et en 1967 LECA (1967) cite le chiffre de 338 cas publiés.

Actuellement sur un peu plus d'un siècle nous en avons dénombré 360 cas dans la littérature.

AGE DE SURVENUE :

Pour tous les auteurs la maladie débute dans l'enfance entre un an et dix ans. D'après GIOVANNELLI (1958) et VILLA VENZANO (1969) la fréquence est maximale durant les trois premières années puis diminue pour devenir exceptionnelle après vingt ans. Pour MACHINNON cité par LOKHART (1954) 16 % des cas débutent durant la première année, et 68 % durant les cinq premières années. Pour MINGUET (1952) 72 % des malades sont atteints pendant les cinq premières années de leur vie et 88 % avant l'âge de quinze ans.

Parfois le début de la maladie peut être plus précoce : TADATOSI et MASARINI cité par SACREZ (1969) ont publié cinq cas à début intra-utérin. KUMMEL, WILLET, KILBRUN, KING observent des débuts de la maladie chez des nourrissons âgés de deux et trois semaines.

Exceptionnellement les débuts sont plus tardifs : WEBER, LETTS, HIRSCH publient chacun un cas ayant débuté entre 25 et 30 ans.

LEXER, JACOB, SCHNELL rapportent trois cas ayant débuté encore plus tardivement entre 35 et 50 ans.

SEXE :

Les premiers cas décrits touchaient des garçons, ce qui a fait parler de prépondérance masculine mais avec les travaux de GIOVANNELLI (1958) la différence diminue et le rapport est identique pour les deux sexes (VILLA-VENZANO, 1969 - GIOVANNELLI, 1958 - LUTWAK, 1964).

Sur 303 cas, GIOVANNELLI (1958) trouve 50,6 % de femmes et 49,4 % d'hommes.

RACE :

Au début de sa description, la maladie semble atteindre de préférence les anglo-saxons puis les latins, puis les jaunes et les noirs. Mais ce sont les auteurs anglo-saxons qui se sont intéressés les premiers à la maladie.

Actuellement, avec la multiplication des publications, le facteur racial peut être complètement éliminé (VILLAVENZANNO - PISTONE ,1969) - KAPLAN (1963) .

D'autre part, selon ROSENSTIRN (1918) et ZIEGLER (cité par MINGUET) la maladie n'est pas spécifique à l'homme, elle se rencontre également chez le cheval et le chien - SEIBOLD et DAVIS (1967) l'ont également décrite chez le porc.

ORIGINE CONGENITALE :

Depuis 1898, avec les travaux de STEMPEL, elle est certaine. (début dans le jeune âge et association quasi constante de malformations congénitales).

Pour LETTS (1968) et GIOVANNELLI (1958) dans 90 % des cas il existe des anomalies congénitales dont la plus fréquente est la microdactylie des gros orteils.

PROBLEME DE L'HEREDITE :

De nombreux auteurs ont mis l'accent sur la présence de malformations congénitales des extrémités chez les parents de sujets atteints de M.O.P. (STONHAM cité par LUTWAK (1964).

VAUGHAN (1901) rapporte un cas de M.O.P. chez le père et son fils.

VASTINE (1948) et EATON (1957) publient deux observations de la maladie survenant chez des jumeaux homozygotes.

SACREZ (1969) rapporte le cas de jumeaux hétérozygotes où un seul enfant est atteint.

GASTER (1905) suit l'évolution de la maladie au cours de trois générations : le grand-père, le père et les trois petits enfants sont touchés.

Par contre, LETTS (1968) - POUYANNE (1968), à propos de 2 cas, ont fait une étude chromosomique : le caryotype est normal.

Actuellement, la majorité des auteurs considèrent qu'il s'agit d'une maladie congénitale métabolique par trouble enzymatique de type héréditaire dominant, avec de grandes oscillations de pénétrance (VILLA VENZANO - PISTONE (1969) .

ROLE DES TRAUMATISMES

Un certain nombre d'auteurs l'ont signalé dans les antécédents de leurs malades (MASSELOT - JAUBERT de BEAUJEU (1934) - RADEMECKER (1951) rapporte même un cas où toutes les poussées sont précédées d'un traumatisme.

Par contre, TADATOSI et MASANARI (cités par SACREZ), sur 166 cas, ne le retrouvent que 16 fois dans l'interrogatoire.

Actuellement, il semble plutôt considéré comme un facteur accélérateur de la maladie et non comme un facteur déclenchant.

En somme la M.O.P. est une affection rare qui débute dès l'enfance surtout entre un an et trois ans et qui est exceptionnelle après vingt ans. Elle est indépendante du sexe et de la race et la plupart des auteurs la considèrent comme une maladie congénitale de type héréditaire dominant. Le traumatisme semble n'avoir qu'un rôle accélérateur.

ETUDE CLINIQUE

I - SIGNES CLINIQUES

a) L'ossification progressive

Elle évolue schématiquement en trois périodes :

- . une phase de début,
- . une période d'état caractérisée par la survenue de poussées successives,
- . un stade terminal de pétrification.

1) Phase de début :

Le mode de début est très variable :

- soit totalement asymptomatique sans signe général ou local,
- soit insidieux marqué par une diminution progressive de l'amplitude d'un mouvement ou par l'apparition d'une attitude vicieuse :
 - . limitation progressive des mouvements du cou et de la tête (Jaubert de Beaujeu),
 - . rigidité de la colonne dorso-lombaire (Yvin 1935),
 - . attitude anormale de la tête à type de torticollis (DOBRZANIECKI, 1936).
- soit aigu par l'apparition d'un nodule indolore avec élévation de la température locale et douleur violente de la région atteinte. L'examen de la zone douloureuse découvre une tuméfaction dure dont la consistance et le volume augmentent progressivement les jours suivants. Parfois encore le début est suraigu et l'apparition de la tuméfaction s'accompagne de symptômes généraux et locaux importants évoquant un processus septique : la fièvre s'élève, le patient est prostré, anorexique avec quelquefois une perte de poids ; MASSELOT (1934) rapporte un cas ayant débuté par un accès pseudo-palustre.

Il peut exister une ou plusieurs tuméfactions de consistance molle, fluctuante, pâteuse, le plus souvent indolore, parfois douloureuse spontanément ou à la palpation. Elle est recouverte d'une peau tendue, chaude, jaune brunâtre, violette ou rouge vif.

Le reste de l'examen clinique général est normal. Seul EBRAHIM (1966) note une adénopathie satellite, une splénomégalie et une hépatomégalie.

Quelque soit le mode de début de la maladie, les premières lésions prédominent au niveau du tronc, du cou, et des bras.

- Pour GIOVANNELLI (1958) sur 118 cas il constate que :
 - . 54 % des lésions débutent au niveau du dos
 - . 32,4 % des lésions débutent au niveau du cou
 - . 19,5 % des lésions débutent au niveau de la tête
 - . 14 % des lésions débutent au niveau d'une autre localisation.
- Pour LUTWAK (1964) sur 260 cas les hanches et les jambes ne sont intéressées que dans 4,2 % des cas et dans 21,5 % des cas la localisation initiale n'est pas mentionnée.

L'évolution se fait le plus souvent de façon apyrétique sinon en quelques jours la fièvre diminue. Dans certain cas il persiste un fébricule intermittent qui s'élève en cas de nouvelles poussées.

La tuméfaction diminue de volume tout en augmentant en même temps de consistance. Parfois, au contraire elle peut s'étendre et intéresser tout une région.

Mais pour de nombreux auteurs (GIOVANNELLI (1958), GELLI (1952), RILEY 1951) la première manifestation de la maladie est représentée par l'apparition d'un nodule qui évolue presque toujours vers la disparition, puis après un certain temps, parfois quelques jours seulement apparaissent d'autres tuméfactions.

GIOVANNELLI (1958) pense que le premier accès local discret ou parfois inaperçu, représente un stade de sensibilisation de l'organisme qui lors d'une nouvelle poussée réagira violemment.

Après la première poussée, il existe une période de latence de durée variable de quelques jours à plusieurs mois, voire quelques années. Surviennent alors sans raison, sous l'influence d'un traumatisme, d'un changement de température, ou d'une maladie intercurrente les nouvelles poussées qui caractérisent la phase d'état.

2) Phase d'état :

Ces poussées accentuent le déficit fonctionnel et les attitudes vicieuses qui sont d'autant plus marquées que l'enfant a été atteint plus jeune. L'invasion de la musculature est caractérisée par :

- son évolution craniocaudale,
- le fait que seuls les muscles ayant deux insertions squelettiques soient atteints.

Les lésions prédominantes au niveau du cou et du tronc immobilisent d'abord la tête et les membres supérieurs, puis après quelques années d'évolution les membres inférieurs sont touchés. Le patient devient grabataire.

Les masséters sont précocement touchés. La capacité d'ouvrir la bouche diminue progressivement et inexorablement jusqu'à ce que l'alimentation devienne impossible. La cage thoracique atteinte la respiration devient abdominale. (FOTI 1955). Les muscles de l'abdomen sont rarement le siège de néoformations. GIRAUD (1947) en rapporte un cas ainsi que SALET (1963).

Pour la plupart des auteurs, la diminution de l'amplitude fonctionnelle des mouvements est due à la formation de ces ponts osseux intra-musculaires qui brident les articulations et non à une lésion des articulations. Seul FOTI (1955) considère que la rigidité du thorax et de la colonne vertébrale est due d'abord à une atteinte des articulations inter et costo vertébrales.

Pour ADAMS (1952) il peut y avoir des calcifications de la capsule articulaire.

Certains muscles sont toujours respectés :

- le coeur, le diaphragme, la langue, les sphincters,
- les muscles de l'oeil, de la mimique, du pharynx, du larynx et des organes génitaux,
- les muscles lisses.

Seul KUBLER (cité par GIOVANNELLI 1958) a publié l'observation d'un malade porteur d'un nodule calcifié siégeant au niveau d'un muscle laryngé.

La répartition de l'atteinte des muscles striés serait due pour GIOVANNELLI (1958), aux conditions locales biochimiques circulatoires et à l'intimité du rapport anatomique et fonctionnel du muscle avec le squelette. Pour d'autres auteurs elle serait d'origine mésenchymateuse.

Durant toute la période d'état, l'examen somatique reste normal : il n'y a jamais d'atteinte viscérale, l'intelligence est normale.

RADERMACKER et VAN BOGAERT (1951) ont décrit des manifestations neurologiques associées à type de polynévrite, paresthésies, douleurs causalgiques.

3) Stade terminal :

La répétition des poussées va conduire en quelques années à un état de pétrification complète du malade tel que l'a décrit VIRCHOW (1894).

Le malade est grabataire, transformé en un bloc unique, ou seuls les yeux conservent leur mobilité et traduisent la présence de la vie. La tête est raide, les mâchoires serrées, le tronc penché en avant et déformé par les tuméfactions. Les bras sont en adduction, les avant-bras fléchis, les cuisses et les genoux semi-fléchis.

Cet état est atteint vers l'âge de 25 à 30 ans. Selon FAIRBANK (1950) la vitesse d'évolution de la maladie est variable et le stade ultime est atteint en 10 à 40 ans.

b) Les malformations congénitales

Elles représentent l'autre caractéristique clinique de la maladie puisqu'elles sont trouvées dans :

- 70 % des cas par JUNGLING (cité par Brea Bernabo (1965),
- 72 % des cas par GIOVANNELLI (1958),

75 % des cas par GRAND et RYAN (1945).

Malformations osseuses :

Les plus fréquentes sont des anomalies des mains et des pieds. Elles sont toujours symétriques lorsqu'elles existent (LUTWAK, 1964).

La plus constante est la microdactylie symétrique des gros orteils ou des pouces. GIOVANNELLI (1958) la retrouve dans 69 % des cas. Elle s'accompagne d'un hallus valgus. Lorsque cette anomalie est absente d'autres doivent être recherchées systématiquement :

- syndactylisme des orteils (MINGUET, 1952.),
- déviation latérale des doigts (SMITH, 1975, EDEIKEN, 1973),
- ankylose interphalangienne, intermétatarsienne,
- hypertrophie du bord sternal de la clavicule (MASSELOT, 1934),
- béance anormale de la fontanelle (MASSELOT, 1934.),
- aplatissement des deux éminences thénars (MINGUET, 1952).

D'autres anomalies congénitales ont été décrites :

- anomalies urogénitales (11 cas sur 264 dans les travaux de LUTWAK, 1964) :
 - . atrophie testiculaire, ectopie (MASSELOT, 1934),
 - . absence des règles,
 - . agénésie des seins (GIRAUD, 1947.),
 - . déformation de la verge en crochet (MASSELOT, 1934),
 - . hypospadias (JAUBERT de BEAUJEU, 1934),
 - . hypogonadisme (LUTWAK, 1964.).
- anomalies des phanères et des téguments :
 - . hirsutisme,
 - . kystes sébacés multiples (MAUDSLEY, 1952 - LETTS, 1968),
 - . télangiectasies, peau huileuse, (LETTS, 1968),
 - . implantation irrégulière des dents (EATON, 1957, , YVIN, 1935 - MINGUET, 1952).
- kystes multiples du poumon (GIRAUD, 1947).
- absence congénitale du lobule du pavillon de l'oreille (MASSELOT, 1934, - STENPEL, MINGUET, 1952).
- diminution de l'acuité auditive par trouble de la conduction sans atteinte neurologique (LETTS, 1968 - LUDMAN, 1968).

c) Pronostic :

Il est sombre : la maladie s'arrête progressivement d'évoluer vers 30 ans. L'espérance de vie va rarement au delà de 50 ans (GRIFFITH, 1949 - CAMPBELL 1933) rapportent le cas d'un homme décédé à soixante dix ans et ROSENSTIRN (1918), celui d'un malade décédé à soixante ans.

Par contre, pour ce dernier auteur, la plupart des décès surviennent avant l'âge de quinze ans. Il en est de même pour RILEY (1951). Un quart seulement des patients de GEHO (1972) est adulte.

D'autre part, au cours de l'évolution, plusieurs complications peuvent survenir. Elles sont :

soit propres au caractère ostéoformateur de la maladie :

- fracture d'un pont osseux (RILEY, 1951),
- dégénérescence sarcomateuse (PACK, 1942),
- installation d'un état de cachexie par ankylose des articulations temporo-mandibulaire secondaire à une invasion des masseters ;

soit secondaires au processus invalidant :

- ulcérations, abcès, escarres de décubitus fréquents et à l'origine d'une septicémie pouvant emporter le malade,
- infection respiratoire de très mauvais pronostic chez ces insuffisants respiratoires chroniques,
- insuffisance cardiaque progressive avec coeur pulmonaire chronique.

On peut noter des associations avec d'autres maladies à caractère congénital :

- pseudo-hypoparathyroïdisme MALTER (1972)
- exostoses multiples
- dysplasies épiphysaires
- brachydactylie familiale
- calcification familiale du ganglion basal TODD
- l'association avec une dysplasie fibreuse est une coïncidence ; FRAME (1972).

En somme la M.O.P. se caractérise par :

- des tuméfactions des muscles révélées par une attitude vicieuse, une manifestation inflammatoire aiguë ou plus rarement découverte spontanément par le malade. Ces tuméfactions évoluent par poussées et aboutissent à l'ossification des territoires touchés. Quelque soit le mode de début, les premières lésions siègent habituellement au niveau du tronc du cou ou des bras. Seuls les muscles ayant deux insertions squelettiques sont touchés. La récurrence des poussées aboutit à l'invasion craniocaudale de la musculature, accentue le déficit moteur et les attitudes vicieuses. Au stade terminal le malade est pétrifié et décède d'une complication infectieuse inter-courante.
- des anomalies congénitales multiples : la plus fréquente étant la microdactylie des pouces ou des gros orteils. Cette anomalie est très fréquente et dans un grand nombre de cas elle est retrouvée chez les ascendants du malade. On peut également noter des anomalies urogénitales, des troubles des téguments, des kystes pulmonaires multiples...

II - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

L'examen radiologique précise la nature des tuméfactions et celles des malformations osseuses.

a) Les tuméfactions

Ce sont des ossifications ectopiques.

Dans la plupart des cas, elles n'apparaissent pas dès le début de la maladie. Elles se traduisent alors par une augmentation de la densité des parties molles. Il existe une tache claire à contour irrégulier se déplaçant lors de la contraction des muscles.

MAIR (1932), ROSENSTIRN (1918) ont rapporté des cas où les ossifications se sont développées pendant la vie foetale.

Plus tard, la radiographie montre des lacunes et des masses osseuses dont la morphologie est variable d'un cas à l'autre. Ces ossifications suivent parfois régulièrement une masse musculaire. En certains endroits, elles n'occupent qu'un faisceau musculaire en d'autres leur disposition est irrégulière, réalisant des baguettes osseuses, des lames en éventails, des ponts bridant une articulation.

Au niveau de l'os sain on note parfois un certain degré d'ostéoporose.

Ces images sont caractérisées par la présence d'une trame osseuse qui traduit leur véritable nature osseuse. Il ne s'agit pas de dépôts de calcaire amorphe.

Il n'y a pas d'atteinte radiologique des articulations.

L'ossification peut aussi intéresser les aponévroses palmaires et plantaires ainsi que d'autres zones d'insertions fibreuses, comme par exemple la région occipitale (EDEIKEN et HODES, 1973).

b) Les anomalies osseuses

Elles sont reconnues dès la naissance avant même l'apparition des ossifications ectopiques.

Les radiographies des mains et des pieds montrent des anomalies des phalanges qui sont responsables de la microdactylie. On peut voir :

- soit une absence de phalange,
- soit une seule grosse phalange,
- soit une synostose entre deux phalanges avec raccourcissement.

D'autre part, il peut exister une hypoplasie du premier métacarpien ou métatarsien.

L'hypoplasie du premier métatarsien ou l'absence de la première phalange sont responsables de l'hallux valgus.

D'autres anomalies osseuses ont été décrites :

- fusion partielle des sacroïliaques,

- exostoses ostéogéniques multiples (MASSELOT, 1934),
- déformation des cols fémoraux (FLETCHER, 1965 - GRIFFITH, 1949),
- hémisacralisation de L 5,
- fusion congénitale des corps vertébraux du rachis cervical ou de leurs apophyses épineuses (DIXON, 1954 - EDEIKEN, 1973).

En somme la radiologie précise la nature osseuse des tuméfactions. Elles ne sont visibles qu'après un certain temps d'évolution. Ce sont des opacités inhomogènes intramusculaires en bandes, en ponts, en éventails, caractérisées par l'existence d'une trame osseuse. Il n'y a pas d'atteinte radiologique des articulations. D'autre part la radiologie permet de découvrir d'autres anomalies congénitales : hémisacralisation de L5, anomalies vertébrales ; exostoses multiples, déformation des cols fémoraux...

III - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a) Les examens biologiques

1) Les tests de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation est normale mais elle peut être légèrement augmentée lors d'une poussée. (SMITH, 1966-1975 - KAPLAN, 1963).

La protéinémie et le pool plasmatique de l'albumine circulante sont normaux. (GIOVANNELLI, 1958) ; la recherche de la protéine C. réactive est négative (LETTS, 1968). L'électrophorèse sur papier n'est pas modifiée dans la majorité des cas. FOSSIER (1951) - GIOVANNELLI (1958) - BERNABO BREA (1965) notent une légère augmentation des gamma-globulines alors qu'elles sont diminuées dans le cas de SACREZ (1969). Le rapport albumine/globuline est abaissé dans certains cas (KAPLAN 1963 - LETTS 1968).

2) Tests hématologiques :

La numération formule est normale.

Il n'y a pas de modification du nombre de globules rouges ou des plaquettes. Parfois il existe une petite leucocytose (9000 à 12 000 G.B.) ROCHER (1931) - RUDERMAN (1974) - RILEY (1951), avec lymphocytose (DELON 1954) ou monocytose (MASSELOT, 1934).

Le bilan de la coagulation est normal : temps de saignement, de coagulation et courbe d'hémolyse (RADERMECKER et VAN BOGAERT (1951), DELON (1954), GRIFFITH (1949)).

3) Bilan phospho-calcique :

Les examens statiques :

- la calcémie : dans la plupart des cas elle est comprise entre les limites de la normale, parfois elle est plus élevée, pouvant même atteindre 120 mg/l (LOCKHART, 1954 - RADERMECKER, 1951 - RILEY, 1951 - HAMADA, 1936 - EATON, 1957).
- la phosphorémie est comprise entre 27 et 45 mg/l - valeurs considérées comme normales chez l'enfant. Seuls LOCKHART (1954) - SINGLETON (1954) et EATON (1957) notent des chiffres supérieurs à 60 mg.
- le produit - (CA) x (P) reste toujours inférieur à 7000 chiffre à partir duquel on peut assister à la précipitation de sels calcaires dans les parties molles.
- les phosphatases alcalines sériques :
 - . Elles sont normales ou légèrement augmentées, sauf dans le cas de LOCKHART (1954) où elles sont dosées à 517 unités Bodansky. Elles ne varient pas au moment des poussées.
 - . Pour SMITH (1975), cette augmentation n'existe plus si l'on tient compte de l'âge de l'enfant.
 - . Elles sont pour GIOVANNELLI (1958) le reflet de l'ossification et non sa cause.
- La calciurie et la phosphaturie sont normales ainsi que le taux de réabsorption tubulaire du phosphore.
- L'hydroxyprolinurie est normale, mais après une perfusion d'hormone parathyroïdienne, elle s'élève au delà des valeurs normales (BLAND 1973).

Les examens dynamiques :

- Mesure de la vitesse de minéralisation osseuse (DIXON, 1954), l'incubation d'un morceau d'épiphyse tibiale de rat rachitique dans le sérum d'un malade contenant 96 mg de CA et 48 mg de P, selon la technique de ROBINSON, a montré une accélération de la minéralisation par rapport au sérum d'un enfant du même âge et contenant 100 mg de CA et 40 mg de P.
- Le bilan calcique
VINCENEUX (1968) a montré que la fixation calcique était très augmentée (bilan 419 mg - coefficient d'utilisation digestive 60 % au lieu de 20 à 30 %).

Sous régime hypocalcique ou hypophosphoré, il n'y a pas de modification de la calcémie ou de la phosphorémie (SMITH, 1966 , DIXON, 1954 ; LUTWAK, 1964).

L'étude isotopique au ^{45}Ca met en évidence une très forte augmentation du turn over du calcium, car la masse osseuse intervenant dans les échanges est beaucoup plus importante (LUTWAK, 1964).

4) Bilans enzymatiques musculaires :

- Enzymes musculaires sériques

Pour tous les auteurs (LETTS, 1968 - SACREZ, 1969 - SMITH, 1966 - ELLIOTT, 1974 - RUDERMAN, 1974) les dosages des : L.D.H., S.G.O.T., S.G.P.T., C.P.K. et aldolases sont normaux. Seule l'aldolase sérique est légèrement augmentée (13 unités Silbey - normal 9 ü.s. dans un cas rapporté par KAPLAN (1963) et un autre par FLETCHER et MOSS cité par LECA.

- Dosages enzymatiques au niveau des lésions

* Les phosphatases alcalines :

Leurs dosages dans des fragments de muscles et de tissu fibreux non ossifié n'ont pas montré d'élévation anormale (LETTS, 1968 - DIXON, 1954).

Par contre, elles sont très élevées en bordure immédiate de l'os néoformé (DIXON, 1954) et surtout au niveau du tissu conjonctif (SMITH, 1966.).

WILKINS, REGENT, CARPENTIER (1935), ont effectué des dosages plus précis qui ont montré :

- . au niveau des zones de préossification elles sont élevées dans le muscle et le tissu fibreux. Leurs valeurs dans ce dernier étant supérieures à celles du tissu musculaire adjacent ;
- . au niveau du muscle normal les valeurs sont très basses ;
- . dans l'os et le cartilage ectopique de lésions anciennes, les chiffres sont supérieurs à ceux trouvés dans l'os sain (COTE).

- Autres dosages enzymatiques (SMITH, 1966).

Les activités de la L.D.H., de la ménadione synthétase, de la N.A.D. synthétase alpha glycérophosphate déshydrogénase et de la N.A.D. diaphorase sont normales.

La phosphorylase montre une activité élevée comme le démontre la couleur brune des lames, indiquant un haut degré de polymérisation. Cet aspect, fait important, est retrouvé sur les lames de tissu apparemment indemne.

L'ATPase est presque absente dans toutes les fibres musculaires striées, alors qu'elle montre une activité normale au niveau des fibres lisses.

5) Tests immunologiques :

Le B.W. est négatif ainsi que le L.E. test, la recherche du phénomène L.E. (LETTS, 1968) le Waaler rose et le latex sont négatifs (SACREZ, 1969 , LETTS, 1968).

La recherche d'anticorps antimuscles a montré une légère fluorescence sarcolémique (VILLA VENZANNO et PISTONE, 1969).

L'immuno électrophorèse n'a pas montré d'altération significative des globulines sériques.

6) Ionogramme plasmatique

Les dosages du Na^+ , K^+ , urée, acide urique, créatinine, glycémie, cholestérol sont normaux.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale chez le patient de GIOVANNELLI (1958).

7) Bilans hormonaux

Bilan phosphocalcique est normal.

Les réponses obtenues sous perfusions de calcium ou d'extraits parathyroïdiens sont normales (SMITH, 1975 - BLAND, 1973).

Les dosages des 17 ceto et 17 OH stéroïdes urinaires sont normaux (LETTS, 1968 - SMITH, 1966) un peu bas dans le cas du malade de GIOVANNELLI, 1958).

8) Examen des urines

Il n'y a pas d'albuminurie ni de glycosurie. KAPLAN (1969) a mis en évidence une nette élévation du taux des mucopolysaccharides urinaires - de même que BERNARD et GIRAUD (1967).

9) Autres examens

Le taux sérique des séromucoïdes est élevé : 20 mg/100 ml (N : 3 à 5 mg/100 ml) KAPLAN (1969) le test au tryptophane est normal - KAPLAN (1969) étude biochimique de l'os néoformé montre qu'il a les mêmes caractéristiques que l'os normal (DIXON, 1954 - ADAMS, 1962).

b) Les examens paracliniques

1) L'électromyogramme (CHACO, 1967 - SMITH, 1966 - SACREZ, 1969 - ELLIOTT, 1974 - BERNARBO BREA, 1965), au niveau des muscles atteints.

Il est caractéristique de l'atteinte musculaire avec :

- . une absence d'activité au repos,
- . une diminution de l'amplitude des potentiels d'action,
- . une augmentation du nombre des unités motrices de courte durée et de faible amplitude donnant un tracé polyphasique.

Les réponses sont pauvres lors des contractions maximales.

Mais ces lésions existent même au niveau de certains muscles sains (CHACO, 1967) et même au niveau de muscles peu touchés par le processus ossifiant (SACREZ, 1969).

Ceci laisse à penser que dans la myosite ossifiante progressive, le processus pathologique peut être infra-clinique, très répandu même avant l'apparition de l'inflammation ou de l'ossification.

2) La vitesse de conduction neuveuse est normale (ELLIOTT, 1974 - LETTS, 1968).

3) L'exploration fonctionnelle respiratoire : BUHAIN (1974) - LOCKHART (1954) - BLAND (1973).

Elle met en évidence un syndrome restrictif par diminution de la mobilité de la cage thoracique avec :

- . diminution des volumes pulmonaires et de l'expansion thoracique,
- . examens dynamiques normaux,
- . élasticité pulmonaire normale.

Cette diminution peut être très importante puisque LOCKHART (1954) rapporte un cas dont la capacité vitale est de 200 cc.

4) La Scintigraphie osseuse :

au radiostrontium pratiquée par HOLAN (1973) chez un malade atteint de myosite ossifiante progressive a montré une fixation au niveau des tuméfactions ossifiées. C'est la seule étude scintigraphique que nous ayons trouvée dans la littérature.

5) Le caryotype est normal : LETTS (1968).

6) Les dermatoglyphes sont normaux : VINCENEUX (1968).

En somme tous les examens biologiques (tests inflammatoires, bilan hématologique, phosphocalcique, hormonal, enzymatique sérique, tests immunologiques, ionogramme plasmatique) sont normaux. Seuls certains dosages enzymatiques pratiqués au niveau des lésions sont perturbés. L'électromyogramme montre des lésions de type musculaire et celles-ci existent même au niveau de certains muscles sains.

La scintigraphie osseuse met en évidence une hyperfixation au niveau des tuméfactions.

Le caryotype et les dermatoglyphes sont normaux.

L'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un syndrome restrictif.

ANATOMIE - PATHOLOGIE

ETUDE MACROSCOPIQUE

Avant le stade de la calcification la lésion se présente sous la forme d'une masse musculaire dont la fasciculation est bien plus apparente que normalement certaines ayant déjà un aspect franchement fibreux. A la coupe, le muscle est luisant et humide apparaissant oedématié. Il est difficile de différencier le muscle sain du muscle atteint tant la transition est graduelle.

Au stade d'ossification l'aspect macroscopique est celui d'une masse enchassée dans du muscle strié.

ETUDE MICROSCOPIQUE

La plupart des auteurs sont d'accord pour décrire trois stades histologiques évolutifs de la maladie.

A - Stade inflammatoire : correspondant au début de la maladie.

Il se caractérise par une prolifération active du tissu conjonctif intra-musculaire et péri-musculaire (tendons, ligaments, aponévroses) associée à une prolifération de l'adventice des petits vaisseaux, à des hémorragies périvasculaires et à une transudation de plasma diffusant entre les fibres musculaires. (GIOVANNELLI, 1958 - BREA, 1965 - RILEY, 1951 - VILLA VENZANNO, 1969).

Il existe une infiltration parvicellulaire, de cellules fusiformes à cytoplasme abondant, parfois des infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires (LECA, 1967).

Les éléments nobles du muscle ne présentent pas de signe de souffrance. (C'est ce caractère qui a conduit la majorité des auteurs à penser que le tissu conjonctif est le siège de la lésion primitive de cette maladie et leur a fait préférer le terme de fibrodysplasie à celui de myosite).

Pour KAPLAN (1963), le phénomène est beaucoup plus complexe, car les altérations de la substance fondamentale, riche en mucopolysaccharides acides, se manifestent à distance de la zone intéressée par la prolifération cellulaire.

Pour FRAME (1972), il n'y a pas de signes inflammatoires ni d'hémorragies.

SMITH (1966) décrit, au début d'une lésion aiguë, des fibres musculaires qui présentent déjà des signes de dégénérescence avec perte de leur striation, précipitation des protéines du sarcolème, infiltration par des cellules rondes et diminution de l'ATPASE.

B - Stade d'induration fibreuse :

Le tissu conjonctif devient moins cellulaire et formé de fibres de réticuline et de collagène qui emprisonnent les fibres musculaires. Ces dernières montrent des signes de dégénérescence avec :

- diminution de leur diamètre,
- perte de la striation transversale et accentuation de la striation longitudinale,
- fragmentation et dégénérescence waxe.

Parfois les fibres musculaires régénèrent sous forme de fibres multinucléées.

Il existe une infiltration leucocytaire.

Au centre de cette masse conjonctive, les fibres musculaires ayant disparues, la condensation du tissu conjonctif semble donner naissance à des ostéoblastes qui élaborent la substance préosseuse.

Pour GIRAUD (1947), il s'agit d'une métaplasie du tissu conjonctif.

RADERMECKER (1951) a décrit dans l'armature conjonctive des nappes vitreuses polycycliques contenant fréquemment des paquets d'hématies. Ces nappes de substances albumineuses résultent de la coalescence de fibres musculaires au terme de leur involution.

C - Stade de l'ossification :

La prolifération cellulaire conjonctive prend un aspect embryonnaire, s'organise en trabécule qui donne naissance à un tissu osseux par un processus d'ossification directe ou se transforme en cellule cartilagineuse produisant ensuite de l'os par un processus d'ossification enchondral.

La masse calcifiée est entourée par une zone dense inerte ressemblant à l'os cortical, bordée par une fine pseudo capsule de tissu fibreux qui se prolonge dans le tissu interstitiel du muscle restant.

Il existe des ostéocytes, un système haversien, une cavité médullaire avec parfois une moelle paraissant normale. Les ostéoblastes et les ostéoclastes ont des pourcentages normaux (LUTWAK 1964).

Ainsi l'os néoformé a tous les caractères de l'os normal. (ADAMS 1962 FAIRBANK 1950).

En somme la M.O.P. présente histologiquement trois stades :

- un stade inflammatoire caractérisé par une prolifération active de tissu conjonctif intra et péri musculaire associé ou non selon les auteurs à des hémorragies périvasculaires et à une transsudation plasmatique.

- un second stade d'induration fibreuse : les fibres de collagène emprisonnent les fibres musculaires qui présentent des signes de dégénérescence.

- un troisième stade d'ossification : les cellules conjonctives prennent un aspect embryonnaire et donnent naissance à du tissu osseux.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POSITIF :

Il repose sur des arguments cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs.

- arguments cliniques :

Apparition précoce chez un nourrisson de tuméfactions inflammatoires s'ossifiant et associées à des malformations congénitales bilatérales des mains et des pieds.

- arguments biologiques :

Le bilan biologique reste entièrement négatif.

- arguments radiologiques :

Recherchent les malformations congénitales associées et précisent la nature osseuse et le siège intramusculaire des tuméfactions.

- arguments évolutifs :

Evolution par poussées successives vers l'extension et l'aggravation des lésions aboutissant à une pétrification de l'être humain.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1 - Au stade de début :

a) devant un tableau aigu, pseudo inflammatoire on pourra discuter :

- un phlegmon, une arthrite purulente, une ostéomyélite, une bursite, une spondylite ou une discospondylite.

Mais surtout :

une myosite infectieuse avec un début brusque par un syndrome infectieux avec fièvre, altération de l'état général et tuméfaction mal limitée indurée évoluant vers la collection.

une polymyosite aiguë ou une dermatomyosite caractérisée :

par l'association d'un syndrome cutanéomuqueux avec érythème et oedème, d'un syndrome musculaire avec athémie touchant surtout les ceintures, et myalgies, à une atteinte de l'état général. Les examens biologiques de cytolysé musculaire, la biopsie et l'électromyogramme confirment le diagnostic.

b) devant un début insidieux avec formation progressive de nodules on pourra envisager :

- une syphilis ou une tuberculose musculaire,
- un torticolis congénital,
- une para-ostéoarthropathie neurogène :

Si cliniquement et radiologiquement cette affection est assez voisine de la M.O.P. elle s'en différencie par ses conditions de survenue et ses localisations. Elle est de siège rhizomélique ou mésomélique (hanche, épaule, genou, coude) exceptionnellement acromélique. Elle survient habituellement après une paraplégie traumatique quelque fois, lors d'une myélite ou d'une compression médulaire, beaucoup plus rarement après une atteinte cérébrale (hémiplégiévasculaire ou tumorale). Biologiquement on note une élévation des phosphatases alcalines et des c.p.k. sériques, une augmentation de l'hydroxyprolinurie. Classiquement les para-ostéoarthropathies neurogènes après six mois environ d'activité cessent d'évoluer.

- une tumeur bénigne ou maligne :
 - . les fibromes sont très rares,
 - . les lipomes sont de consistance molle,
 - . le rhabdomyome bénin se présente comme une petite tumeur dure, prédominant aux muscles des membres et elle est constituée de fibres striées.
 - . le sarcome prend la forme au début d'une tumeur intramusculaire dure et mal limitée. Il envahit peu à peu les tissus voisins.
- une myosite chronique infectieuse évoluant à bas bruits sans signes généraux ni locaux se présentant à l'examen comme une tumeur dure, fibreuse et dont seule l'exérèse chirurgicale apportera la guérison.
- une tumeur osseuse pseudomaligne des tissus mous :
 - . il s'agit en fait d'une myosite ossifiante, localisée apparue sans circonstance déclenchante traumatique ou neurologique, posant souvent avant la biopsie un problème diagnostique avec un sarcome.

Elle débute le plus souvent par un tableau aigu, douloureux plus ou moins inflammatoire avec apparition d'une tuméfaction dure ligneuse sans signe radiologique de calcification durant les premières semaines.

2) Au stade d'induration fibreuse : on peut discuter :

Une myosite fibreuse :

de survenue plus tardive, cette affection rare touche surtout les membres inférieurs. Il y a une perte du pouvoir musculaire avec atrophie et contraction. Elle ne s'accompagne pas de signes généraux ni de douleurs. Son évolution est lente et insidieuse mais il n'y a jamais de calcification.

Un brachymyome :

caractérisé par une rigidité généralisée secondaire à une brièveté anormale des muscles.

Un syndrome de ROEDERER - HALLE :

associant une brièveté des muscles et un manque d'élasticité de la peau limitant le mouvement des articulations.

Une myosite ossifiante localisée au début de son installation, avant l'apparition des signes radiologiques qui sont toujours retardés par rapport à la scène clinique.

3) Au stade d'ossification :

Le diagnostic alors est évident, il peut cependant se poser avec :

- la lipocalcinogranulomatose :
caractérisée par le dépôt au niveau des fibres musculaires de lipoïdes (cholestérine).
- la maladie exostosante de LERI.
Il s'agit d'une chondrodysplasie héréditaire et familiale dans la majorité des cas. Elle débute vers quatre, cinq ans et cesse quand la croissance du squelette est terminée. Elle se caractérise par la présence d'exostose (ecchondrose) siégeant au niveau des épiphyses fertiles. Elle s'accompagne d'hypertrophie métaphysaire avec raccourcissement des os (surtout au niveau du cubitus qui peut présenter une aplasie inférieure responsable soit d'une main bote soit d'une luxation de la tête radiale).

La radiographie fait le diagnostic en montrant des images caractéristiques.

- La calcinose universelle généralisée :

Elle débute plus tardivement à la puberté, les muscles sont touchés mais aussi la peau et le tissu sous-cutané. Elle est caractérisée par la présence de dépôt de calcium amorphe représenté par des tuméfactions granuleuses ou nodulaires de volumes variables. Elles siègent surtout au niveau des extrémités dans les régions périarticulaires et elles n'ont aucun lien de continuité avec le squelette.

Il n'y a pas de malformations congénitales. Les dépôts calcaires peuvent se résorber.

Biologiquement la vitesse de sédimentation est élevée ; il existe une leucocytose et une élévation de α 2 globulines à l'électrophorèse.

C'est une maladie acquise sur laquelle peuvent agir les moyens thérapeutiques.

- La myosclérose de Petges :

Il s'agit d'une polymyosite subaigue ou chronique donnant aux malades un aspect figé, pétrifié, pseudo-parkinsonien. On trouve parfois chez ces sujets des concrétions calcaires sous formes de nodosités ou de placards durs, cutanés ou sous cutanés parfois même musculaires.

- Les myosites ossifiantes localisées :

Il existe des antécédents de traumatismes, microtraumatismes d'affections neurologiques (coma. para. tétraplégie, syringomyélie, tabès, tétanos, brûlures).

Il n'y a pas de malformations congénitales.

Elles sont toujours localisées à un groupe musculaire ou à une partie de ce groupe.

Elles sont susceptibles de régresser sous traitement radiothérapique anti-inflammatoire.

Leur exérèse chirurgicale une fois leur évolution stabilisée conduit à la guérison.

Lors de la formation des para-ostéoarthropathies nerveuses il y a une élévation du taux des phosphatases alcalines sériques ainsi que des c.p.k.

En somme si le diagnostic de M.O.P. est facile à un stade avancé, il peut se poser au début avec : les myosites ossifiantes post-traumatiques, infectieuses, fibreuses, les para-ostéoarthropathies neurogènes, une tumeur musculaire. La recherche des malformations congénitales, le bilan biologique, l'évolution par poussées et surtout l'examen histologique doivent permettre d'en faire le diagnostic précocément.

PATHOGENIE

Elle reste sans doute le point le plus obscur de la maladie. De nombreuses théories furent avancées, certaines sont complètement abandonnées :

Théorie tumorale

Soutenue par VIRCHOW (1864), du fait de la présence fréquente d'exostoses associées, il en fait une maladie tumorale née aux dépens de restes périostés ectopiques qui entraîneraient la transformation des fibroblastes en ostéoblastes.

Théorie syphilitique

Défendue par HAWKINS en 1844, elle fut rapidement abandonnée ; la majorité des sujets atteints ayant une sérologie spécifique négative.

Théorie inflammatoire

Développée par MUNCHMEYER (1869), il avait noté dans les antécédents familiaux des malades la fréquence des manifestations rhumatismales.

FREJKA (1929) rapporte un cas porteur d'une M.O.P. et d'une "arthrite chronique ankylosante".

Mais il existe des cas sans début aigu inflammatoire et les corticoïdes sont de peu d'efficacité sur l'évolution de la maladie.

Théorie trophoneurotique

NICOLADONI pense que la maladie est secondaire à des lésions du système nerveux. De ce fait MAYS prouve que la moelle et le système nerveux périphérique sont histologiquement normaux.

LOHR cité par FOTI rapporte un cas présentant une paralysie flasque du membre supérieur gauche ayant régressé après ablation chirurgicale d'un foyer d'ossification qui comprimait le plexus brachial.

Théorie endocrinienne

IPPONSUGI (1927) en fait une affection parathyroïdienne, mais les bilans phosphocalciques sont normaux. Les parathyroïdectomies pratiquées ne modifient pas le cours évolutif de la maladie et l'examen histologique des parathyroïdes enlevées est normal. Seuls SAVIANO et TANGARI (1937) ont décrit un kyste parathyroïdien.

GERLOCZY (1951) émet l'hypothèse d'un trouble diencéphalo-hypophysaire. Il rapporte un cas présentant une altération des métabolismes phosphocalciques et des hydrates de carbone. En fait, ce cas est isolé.

Devant l'existence de troubles génitaux (retard pubertaire, aménorrhée, déficit des caractères sexuels secondaires) certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un déficit en hormones sexuelles. Mais il existe des cas ayant un développement sexuel normal et même LALUQUE et FILLAUDEAU (1963) rapportent le cas d'une malade ayant accouchée d'une fillette normalement constituée.

DE BLASIO (1947) a voulu faire intervenir un dysfonctionnement thyroïdien. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de malade ayant présenté des signes d'hyper ou d'hypothyroïdie.

D'autres théories tentent d'expliquer certains phénomènes, mais aucune pour le moment permet de tout expliquer.

Théorie congénitale

Elle a été soutenue par STEMPEL, qui pense que le mésenchyme a perdu son pouvoir de différenciation et que sous l'action d'un facteur exogène : (traumatisme - infection) les cellules conjonctives à caractère embryonnaire fabriquent de l'os. En sa faveur, il faut noter : la fréquence des malformations congénitales, tant chez les malades que chez leurs parents, le fait que des jumeaux homozygotes soient atteints simultanément, alors que chez des jumeaux hétérozygotes un seul soit touché, l'existence de cas familiaux. Cette théorie n'explique pas pourquoi la maladie reste strictement localisée aux muscles squelettiques, ni pourquoi le conjonctif embryonnaire doit évoluer toujours vers la formation de tissu osseux. L'origine de la cellule ostéoformatrice est variable selon les auteurs : pour MANNZ le tissu ostéoblastique préexiste au sein du muscle, pour ROLLESTON (1901), il s'agit plutôt d'une métaplasie de la cellule conjonctive qui, après s'être différenciée, se différencie dans un sens ostéogénique. Pour LUZOIR (1919) ce serait les globules rouges provenant des foyers hémorragiques qui se différencieraient en fibroblaste ostéogène ou en ostéoblaste.

Théorie hémorragique

Pour ROSENSTIRN (1918) le primum movens de la maladie est représenté par la présence de malformations capillaires congénitales qui provoquent la formation d'hémorragies entraînant une prolifération réactionnelle du tissu conjonctif.

Il existe effectivement sur les coupes histologiques des signes d'extravasion sanguine. On retrouve au niveau des nodules récents un liquide sérohématique. Cliniquement, la présence des hémorragies et les phénomènes de résorption qu'elles entraînent expliquent la fièvre et les symptômes locaux.

Mais cette théorie n'explique pas pourquoi les malformations capillaires siègent exclusivement dans le muscle strié ni pourquoi du tissu osseux qui tend à envahir les zones adjacentes prend naissance.

Théorie chimique

Basée sur un trouble du métabolisme phosphocalcique, tous les bilans biologiques sont normaux. D'autre part, comment pourrait-on expliquer alors une stricte localisation des ossifications au tissu conjonctif interstitiel de la musculature striée.

Actuellement, deux hypothèses sont émises. L'une fait intervenir un trouble enzymatique, l'autre une malfaçon du collagène.

Première hypothèse :

NEUMAN (1958) et GLIMCHER (1960) (cités par GOUJEON) pensent que le collagène corporel présente une configuration cristalline conforme à celle du cristal d'hydroxyapatite et que la cristallisation osseuse des fibres survient par un mécanisme d'apposition. Le calcium et le phosphore sont présents dans le liquide intracellulaire à des concentrations capables de promouvoir une cristallisation permanente.

La formation in vitro de cristaux osseux n'est pas une propriété spéciale au collagène osseux. Le collagène des tissus mous a le même pouvoir. C'est pourquoi on a été amené à postuler l'existence in vivo d'un inhibiteur de la minéralisation du collagène qui serait détruit localement lors de l'ossification. A partir de ceci, on a supposé que la myosite ossifiante progressive est due à une déficience congénitale de l'inhibiteur ou due à un excès de destruction de l'inhibiteur.

La nature de l'inhibiteur et le mécanisme de sa destruction sont inconnus.

RUSSELL et FLEISCH (1975) pensent que le pyrophosphate est cet inhibiteur et qu'un des rôles de la phosphatase alcaline est de l'hydrolyser au moment de l'ossification. Un argument important en faveur du rôle inhibiteur des pyrophosphates sur l'ossification du collagène est que l'administration de diphosphonates, qui sont des analogues chimiques stables des pyrophosphates, entrave la minéralisation osseuse chez l'animal et chez l'homme.

Deuxième hypothèse :

La minéralisation des fibres collagènes est une propriété de leur structure moléculaire. Seules, les fibres ayant une périodicité de $640 \text{ \AA}$ se minéralisent tandis que les fibres à long espacement ne se minéralisent pas.

Or, dans la myosite ossifiante localisée, qui se présente histologiquement comme la myosite ossifiante progressive avec une structure proche de la structure de l'os normal CAULET et ADNET (1969) ont mis en évidence la présence de fibres de collagène à période courte $280 - 350 \text{ \AA}$.

D'autre part, certains mésenchymes pathologiques actifs ne présentent pas d'ossification. C'est le cas de la fibrose rétropéritonéale où une étude

ultrastructurale des fibres de collagène a montré l'existence de périodes plus longues que normalement (850 à 1000 Å).

La valeur de la période des fibres de collagène de la M.O.P. pourrait donc intervenir dans leur minéralisation. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude de l'ultrastructure du collagène dans la M.O.P.

Comme ces deux hypothèses le prouvent, il n'y a pas encore été établi avec certitude quel est du tissu musculaire ou conjonctif celui qui est atteint le premier.

La responsabilité de ce dernier semblait être établie et l'on parlait volontiers de fibrodysplasie ossifiante.

L'aspect anatomopathologique des lésions primitives, l'atteinte fréquente des fascias, tendons et aponévroses ou des muscles au voisinage de leur insertion étaient en faveur d'un envahissement fibreux primitif.

Cependant, les études de SMITH (1966) prouvent l'atteinte primitive de tout l'appareil musculaire. Il en est de même des anomalies électriques des muscles apparemment indemnes et de l'évolution de la maladie des ceintures vers les extrémités suivant le développement embryologique comme au cours de certaines dystrophies musculaires.

En somme la pathogénie de la M.O.P. reste sans doute l'un des points le plus obscure de cette maladie. De nombreuses théories ont été avancées : théorie tumorale, endocrinienne, hémorragique, inflammatoire, congénitale, mais aucune n'a pu être démontrée. Actuellement deux hypothèses sont proposées : l'une fait intervenir une déficience congénitale de l'inhibiteur de la minéralisation, l'autre fait état d'une malfaçon au niveau de la structure moléculaire du collagène.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique efficace de la myosite ossifiante progressive. Etant donné notre ignorance de sa pathogénie, les traitements les plus divers ont été essayés. L'appréciation de leur efficacité est difficile à évaluer du fait de la possibilité de régressions spontanées au cours de l'évolution.

I - LES MOYENS ANTIINFLAMMATOIRES :

a) Les antipaludéens :

KAPLAN (1963) a utilisé la nivaquine et SACREZ (1969) le collagénan sans résultat.

b) La radiothérapie antiinflammatoire :

Utilisée à des doses de 900 à 1000 r, elle semble active lors des tous premiers stades de la maladie. Certaines nodosités traitées dès leur apparition ont disparues MAROTEAUX (1965) - SACREZ (1969). Elle n'a aucune action sur les lésions déjà évoluées MAUDSLEY (1952) - RILLEY (1951) - VILLA VENZANO (1969).

Pour VIPARELLI cité par MAROTEAU (1965), la radiothérapie post-opératoire après ablation chirurgicale d'une masse calcifiée empêcherait la récurrence.

c) Les corticoïdes et l'A.C.T.H. :

Dans une large mesure ils ont déçu les espoirs qu'ils avaient suscités. En effet :

- par voie générale, ils ne sont actifs que sur les phénomènes fluxionnaires de la phase initiale (LOCKART, 1954 - EVANS, 1952 - BERNABO, 1965 - LUTWAK, 1964). Ils n'empêchent pas la progression de l'ossification dans les territoires déjà touchés où l'apparition d'une nouvelle poussée (VILLA VENZANO, 1969 - LUTWAK, 1964). Ils n'influencent donc nullement l'évolution générale de la maladie (ILLINGWORTH, 1971 - SACREZ, 1969 - RILEY, 1951) d'autre part, leur administration prolongée chez l'enfant présente de très graves inconvénients : retard de croissance, hypercorticisme, accidents digestifs.

- En infiltration locale, l'hydrocortisone provoque un certain assouplissement bientôt suivi de récédive à l'arrêt du traitement (SALET, 1963).

II - L'E.D.T.A. :

Les résines échangeuses d'ions ont été utilisées par de nombreux auteurs : (BLAND, 1973 - LECA, 1967 - LETTS, 1968 - LUTWAK, 1964 - MAROTEAU, 1965 - SALET, 1963 - VILLA VENZANO, 1969) sans résultats. En effet, les doses utilisées sont insuffisantes pour soustraire assez de calcium et empêcher les néoformations osseuses (LUTWAK, 1964). L'emploi de doses efficaces entraînerai à long terme une carence calcique grave pour le reste de l'organisme (SALET, 1963).

III - LA CHIRURGIE :

Elle donne de très mauvais résultats. La résection des muscles provoque habituellement une récédive locale qui peut être plus invalidante (LECA, 1967 - MAUDSLEY, 1952 - DIXON, 1954). Lorsque l'acte chirurgical est associé à un traitement antiinflammatoire (A.C.T.H., cortisone, DIXON (1954), LUTWAK, 1954) à la radiothérapie (MAUDSLEY, 1952) ou à l'E.H.D.P. (RUSSELL et SMITH, 1972 - SMITH, 1976) dans de nombreux cas il y a une récédive locale dans les mois qui suivent l'intervention. D'autre part l'exérèse peut être difficile techniquement, obligeant à un sacrifice musculaire important et n'entraînant pas le gain de mobilité que l'examen clinique et radiologique laissait prévoir. (RUSSELL et SMITH, 1972). Elle peut cependant être utile au stade terminal de la maladie pour améliorer le confort du malade.

IV - MOYENS DIVERS :

De nombreux types de régimes ont été utilisés :

- . régime sans sucre (AUSTIN cité par GIOVANNELLI),
 - . diète cetogène (FROLICH - KOONTZ, 1927),
 - . régime hypocalcique (DIXON, 1954),
 - . régime hyper vitaminé prolongé :
 - vitamine B et E (VAN CREVELD, 1941)
 - vitamine A et D (BLAND, 1973)
- tous sont inefficaces.

GRIFFITH (1949) a soumis sans plus de résultat son malade à une thérapeutique à base de fer, vitamines et citrate de sodium.

La parathyroïdectomie (DELON, 1954). La thymectomie (MIYAZAKI), les extraits parathyroïdiens (YVIN, 1935 - VAN CREVELD, 1941.) ou thyroïdiens (LUTWAK, 1964) n'ont aucun effet.

L'emploi d'antibiotiques (tétracyclines - VILLA VENZANO, 1969) d'antimitotiques (LECA, 1967 - LUTWAK, 1964) d'oestrogènes (NOLDE cité par GIOVANNELLI) ne donnent pas plus de satisfaction.

TUTUNJIAN (1937) utilise sans succès le carbonate de bérilium dans le but de provoquer une hypophosphorémie.

GIOVANNELLI (1958) dans sa revue de la littérature cite de nombreux autres moyens également employés sans succès : mercure, arsenic, iodure de potassium, acide lactique, magnésium, injection I.M. de glycérophosphate de sodium à forte dose, ultra-sons, ondes courtes ; extraits hypophysaires, adrénaline.

La physiothérapie active (BLAND, 1973 - SINGLETON, 1954) n'apporte aucune amélioration.

V - LES DIPHOSPHONATES :

Depuis longtemps l'on sait qu'à faible concentration les polyphosphates, produits caractérisés par la présence de ponts P.O.P. dans leurs molécules, inhibent la précipitation du carbonate de calcium soluble. Cette propriété a été utilisée pour prévenir le dépôt de sels calcaires dans les canalisations d'eau.

A - Le pyrophosphate inorganique (P.P.I.)

A de très faibles concentrations $1\text{ }\mu\text{M}$. inhibe la précipitation du phosphate de calcium et ralentit sa cristallisation. Les cristaux d'hydroxyapatite ont une affinité marquée pour absorber le P.P.I. Le mode d'action du P.P.I. est probablement d'inhiber la "nucléation hétérogène" et par conséquent la croissance et l'agrégation des noyaux cristallins d'hydroxyapatite. In vitro la vitesse de dissolution des cristaux traités par P.P.I. est ralentie. Le P.P.I. agit également sur les cristaux d'oxalate de calcium en inhibant leur formation et leur agrégation.

Rôle physiologique du P.P.I.

Il est présent normalement dans la plasma, l'urine, la salive, l'os et les dents. Etant donné son action in vitro sur le phosphate de calcium, sa présence à la fois dans les tissus calcifiés et les liquides environnants, il est possible que le P.P.I. puisse protéger les tissus mous de la minéralisation, qu'il joue un rôle dans les phénomènes de calcification et qu'il influence les vitesses d'entrée et de sortie du calcium et du phosphore au niveau de l'os.

Les concentrations de P.P.I. présentes seraient sous le contrôle de pyrophosphatases dont trois semblent avoir un intérêt : la phosphatase alcaline, la pyrophosphatase neutre, la phosphatase acide lysosomiale. Elles auraient pour rôle d'hydrolyser le P.P.I. de manière à permettre la minéralisation.

Les preuves du rôle inhibiteur de la minéralisation du P.P.I. ne sont qu'indirectes :

- l'administration parentale de P.P.I. au rat inhibe la formation des calcifications aortiques et cutanées induites par la vitamine D.
- le P.P.I. bloque la minéralisation du tissu osseux en culture, mais il est inefficace chez l'animal.

- il n'inhibe pas la résorption osseuse et cela aussi bien in vitro qu'in vivo.

On a essayé d'expliquer l'inactivité du P.P.I. au niveau de l'os par le fait qu'il serait rapidement hydrolysé à ce niveau, mais récemment on a montré que de faibles quantités existent dans l'os et qu'à faible concentration il permet même la calcification de tissu en culture. Tout cela demande à être précisé par les études en cours.

Le P.P.I. en pathologie humaine

On a pu mettre en évidence au cours de certains troubles du métabolisme phosphocalcique des altérations du P.P.I. plasmatique.

Le meilleur exemple est représenté par l'hypophosphatasie. Au cours de cette maladie héréditaire, la phosphatase alcaline est déficiente, la minéralisation de l'os est ralentie et il y a une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires du P.P.I. De même dans l'insuffisance rénale et l'os ostéomalacie on a noté une augmentation de la concentration plasmatique du P.P.I.

Application thérapeutique

Le P.P.I. est rapidement inactivé qu'il soit donné per os ou par voie parentérale. Seule sa grande affinité pour le cristal d'hydroxyapatite est utilisée comme agent de transfert du technétium lors des scintigraphies osseuses.

B - Les diphosphonates

Etant donné les propriétés in vitro du P.P.I. il était intéressant de disposer de corps possédant leurs effets, mais pouvant être utilisés in vivo. Ces composés sont les diphosphonates.

- Structure

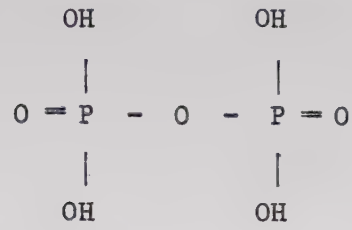
Il s'agit de composés présentant une structure analogue à celle du P.P.I. mais où les ponts P - O - P - sont remplacés par des ponts P - C - P -

Cette modification atomique leur confère la propriété d'être stables et résistants à l'hydrolyse enzymatique donc absorbable par le tube digestif. Les radicaux possédant les radicaux P - C ou P - C - C - P - perdent ces propriétés.

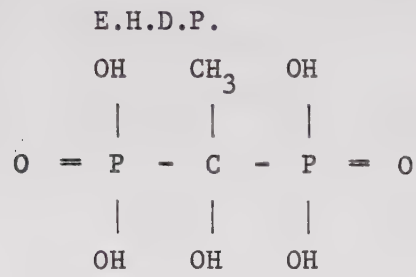
- Métabolisme

Il ne sont pas détruits par les enzymes digestives. Leur lieu d'absorption reste encore inconnu, le taux d'absorption est variable entre 1 et 10 % de la dose ingérée. Il varie selon l'espèce et à l'intérieur de la même espèce selon les individus et en fonction de l'âge. Environ 50 % de la dose absorbée va se fixer dans l'os ; les 50 % restant sont éliminés dans les urines.

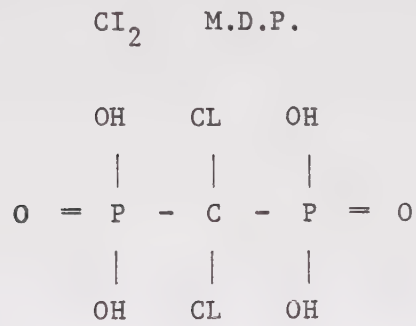
ACIDE PYROPHOSPHORIQUE INORGANIQUE



ACIDE ETHANE I. HYDROXY I DIPHOSPHONIQUE



ACIDE DICHLOROMETHYLENE - DIPHOSPHONIQUE



- Produits utilisés

Il existe plusieurs diphosphonates. Seuls deux produits ont été expérimentés jusqu'ici.

- l'acide éthane I, hydroxyl, 1 diphosphonique ou E.H.D.P.. C'est le seul qui ait été utilisé chez l'homme jusqu'ici. C'est un des plus actif.
- l'acide dichlorométhylène diphosphonique CL_2 MDP.

- Actions physiologiques

Elles sont semblables à celles du P.P.I. in vitro et les diphosphonates inhibent la cristallisation du phosphate de calcium et ralentissent la redissolution des cristaux d'hydroxyapatite.

- . au niveau des tissus mous ils empêchent leur calcification.
- . au niveau de la minéralisation osseuse à hautes doses ils conduisent à la formation de tissus ostéoïde non minéralisé ; chez l'animal en croissance l'E H D P provoque une inhibition de la minéralisation du cartilage de conjugaison, si bien que les épiphyses deviennent larges et se présentent radiologiquement comme dans le rachitisme - histologiquement ces deux états sont différents : lors des carences en vitamine D il y a une accumulation des cellules prolifératives - dans le cartilage de poulet traité par E.H.D.P. il y a essentiellement une hypertrophie cellulaire. L'E.H.D.P. entraîne donc bien une inhibition de la minéralisation sans aucun effet sur la différenciation cellulaire. L'effet de l'E.H.D.P. sur la minéralisation est réversible à l'arrêt du traitement.

Par contre, le CL_2 MIDP à forte dose n'inhibe pas la minéralisation du cartilage et de l'os chez le rat.

- . au niveau de la résorption osseuse

Ils sont fortement antiostéoclastique et capables d'inhiber la résorption osseuse. Ils préviennent la résorption induite par la P.T.H. sur les cultures de tissu mais aussi chez l'animal.

Il y a donc un ralentissement de la minéralisation et de la résorption, ce qui entraîne une réduction du turn over osseux sans changement notable de la composition de l'os.

- . au niveau du métabolisme phosphocalcique

En dehors de fortes doses ils n'augmentent pas chez l'adulte la balance calcique.

Chez l'enfant UTTLEY - BELTON et SYNE (1975) ont montré que l'E.H.D.P. entraîne une diminution de la balance calcique, que celle-ci est plus marquée après un traitement prolongé et qu'elle peut même devenir négative. La raison de cette modification semble être due à une augmentation de l'excrétion fécale du calcium. Ils ont également mis en évidence une réduction des balances du phosphore et du magnésium.

. au niveau du métabolisme de la vitamine D

Chez le rat les diphosphonates bloquent la transformation rénale du 1 - 25 hydroxycholécalficérol en 1 - 15 dihydroxycholécalficérol.

- Indication thérapeutique

Elles découlent de leurs effets physiologiques.

Ainsi ils pourront être utilisés :

- en présence d'ossification ou calcification e topique
 - . myosite ossifiante progressive,
 - . myosite ossifiante localisée,
 - . calcinose,
 - . lithiase calcique.
- en présence d'une augmentation du turn over osseux
 - . maladie de PAGET,
 - . certaines dysplasies osseuses.
- en présence d'une résorption osseuse pathologique
 - . ostéoporose (selon RUSSELL et FLEISCH),
 - . métastase ostéolytique.
- comme agent de transfert au tecnétium lors des scintigraphies osseuses.

- Incidents et accidents

Il n'a jamais été signalé d'intoxication.

Il existe un risque d'accumulation du tissu ostéoïde mais les lésions sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Certains malades peuvent présenter des troubles digestifs mineurs lors de l'absorption du produit et des épisodes diarrhéiques.

On a signalé l'existence d'une hyperphosphorémie avec des posologies de 20 mg/kg / jour d'E.H.D.P. et une faiblesse musculaire (FLEISCH).

De même certains patients ont présenté des fractures en relation avec l'hyperostéoïdose accumulée sous fortes doses prolongées (20 mg/kg/jour d'E.H.D.P. pendant six mois.)

L'E.H.D.P. ET LE TRAITEMENT DE LA MYOSITE

OSSIFIANTE PROGRESSIVE

Il a été utilisé pour la première fois et avec succès chez deux malades atteints de myosite ossifiante progressive et au cours de poussées aiguës, en 1969 par BASSETT.

Cet auteur observe avec une dose de 10 mg/kg/j une régression de la poussée inflammatoire en quelques jours, une absence d'évolution vers la calcification à la radiographie de la zone douloureuse, une amélioration de l'amplitude articulaire et chez un de ses malades une régression des lésions ossifiées préexistantes.

Actuellement la dose moyenne utilisée se situe entre 10 et 30 mg/kg/j.

L'efficacité du traitement est difficile à apprécier du fait de l'histoire naturelle de la maladie et de la nécessité d'un traitement prolongé.

Théoriquement ils peuvent être utilisés :

- soit pour prévenir l'apparition de nouvelles ossifications,
- soit pour éviter leur récurrence après ablation chirurgicale.

A long terme son effet sur les ossifications déjà formées semble minime et elle est très difficile à apprécier. BASSETT (1969) note chez un de ses malades une régression au niveau des zones d'ossifications préexistantes.

WEISS (1971) semble avoir obtenu une régression avec amélioration de l'ouverture de la bouche et augmentation de la capacité vitale avec l'E.H.D.P. chez un malade.

Pour tous les auteurs la progression des calcifications est stoppée dans de nombreux cas.

BASSETT (1969) note chez ses deux malades une absence de progression des ossifications après 12 et 18 mois de traitement et avec une dose quotidienne de 10 mg/kg/j.

RUSSELL et SMTIH (1972) n'observent pas de minéralisation des zones inflammatoires après 9 et 12 mois d'E.H.D.P. chez leurs deux malades.

GEHO et WHITESIDE notent la même chose après un an de traitement chez 44 malades sur 52 traités.

ELLIOTT (1974) n'obtient aucun résultat après 7 mois de traitement et avec des doses de 20 mg/kg/j.

Il n'a pas été observé de rachitisme chez les enfants traités à hautes doses pendant 4 ans. Seuls FLEISCH et BONJOUR (1973) rapportent le cas de quatre enfants ayant présenté des signes radiologiques de rachitisme qui ont régressé avec l'arrêt du traitement.

Utilisé pour prévenir la récurrence locale après ablation chirurgicale des ponts osseux les résultats sont également variables.

RUSSELL et SMITH (1972) n'observent pas de récurrence un an après ablation chirurgicale d'os ectopique, chez deux malades. Une de ces malades est morte de cause intercurrente et la vérification anatomique a permis de montrer qu'au niveau du muscle où avait été enlevé l'os ectopique il s'était reformé une matrice osseuse mais celle-ci ne s'était pas calcifiée.

SMITH (1976) a traité huit patients atteints de myosite ossifiante progressive avec de l'E.H.D.P. à la dose de 20 mg/kg/j. Le traitement est commencé au moins un mois avant la date de l'intervention. Dans six cas il observe une récurrence dans les mois qui suivent l'intervention et cela malgré la poursuite du diphosphonate. Il ne note pas de relation entre l'aspect histologique de la pièce osseuse d'exérèse et la récurrence locale. Pour lui la discordance des résultats obtenus avec l'E.H.D.P. est due à des variations individuelles du taux d'absorption du produit.

RUDERMAN (1974) six semaines après ablation chirurgicale et sous 30 mg/kg/j a vu réapparaître un liseré calcifié au niveau du deltoïde opéré.

En somme selon RUSSELL et FLEISCH (1975) on peut espérer un bénéfice dans plus de 50 % des cas. L'E.H.D.P. semble mieux prévenir la progression des calcifications dans de nouveaux territoires que de provoquer une régression des lésions préexistantes. Sous E.H.D.P. les phénomènes douloureux et inflammatoires apparaissent encore mais ces zones ne se calcifient plus.

Enfin il faut rappeler que l'E.H.D.P. n'inhibe pas la formation de l'os lui-même mais uniquement sa calcification et de ce fait n'attaque pas le mécanisme étiopatogénique de la maladie.

Actuellement l'E.H.D.P. a été le seul diphosphonate utilisé. La majorité des auteurs accorde un rôle utile à l'E.H.D.P. et tant qu'il n'existe pas d'autre thérapeutique, il semble raisonnable de l'utiliser.

En somme de nombreux traitements ont été proposés. Les moyens anti-inflammatoires ne sont pas efficaces, les corticoïdes n'empêchent pas l'ossification des tuméfactions. L'E.D.T.A. ne peut pas être utilisé à doses actives, celles-ci étant trop élevées donc toxiques pour l'organisme. La chirurgie n'a donné jusqu'à présent que des résultats médiocres car la résection provoque habituellement une récurrence qui peut être plus invalidante. Un nouvel espoir est apporté par les diphosphonates. Seul l'E.H.D.P. a été expérimenté en clinique humaine.

DEUXIEME PARTIE

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS DE
MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE

OBSERVATION n° 5543 : Mlle GOY... Chr...

Il s'agit d'une patiente de 18 ans hospitalisée pour la première fois le 1/8/72 dans le service du Professeur VIGNON à la demande du Docteur FALCONNET de Mâcon pour raideur des deux épaules et rigidité importante de la colonne vertébrale.

On ne retient pas d'antécédents familiaux et personnels particuliers (la patiente a un frère de 22 ans en bonne santé. Son grand-père maternel est décédé d'un cancer de la face ; ses grands parents paternels de causes cardiaques).

Histoire de la maladie :

La maladie débute vers l'âge de quatre ans par un enraidissement progressif de l'épaule gauche à la suite d'une traction accidentelle sur le bras. Par la suite apparaît une calcification axillaire gauche avec raideur alors que la douleur diminue.

La malade n'a jamais présenté d'épisode fébrile ou de signes locaux d'inflammation.

Examen clinique à l'entrée :

L'examen de l'appareil locomoteur met en évidence une limitation des mouvements de plusieurs articulations : l'abduction des épaules est limitée à 40° à gauche et 80° à droite. Les rotations interne et externe de l'épaule gauche sont diminuées. La colonne cervicale est raide, tous ses mouvements sont limités. A l'examen de la colonne dorsolombaire on note une raideur complète de ce segment avec perte de la lordose lombaire, cyphose dorsale et scoliose prononcée de concavité gauche avec bascule du bassin. La flexion de la cuisse gauche est un peu limitée. Toutes les autres articulations sont normales.

Les examens cardio-vasculaires (TA : 12/5, pouls : 80), pleuro-pulmonaires, digestifs, neurologiques sont normaux.

L'examen urogénital met en évidence une oligoménorrhée (les règles ne sont apparues qu'à l'âge de 17 ans et après traitement médical), une hypotrophie des seins et une discrétion de la pilosité axillaire et pubienne.

La patiente nous signale que ses quatre incisives supérieures se sont cassées spontanément.

Examen radiologique :

La radiographie pulmonaire de face montre une ossification en étoile se projetant au niveau du creux axillaire gauche. Il existe trois petites calcifications axillaires droites. Le parenchyme pulmonaire est normal.

Les radiographies de la colonne cervicale de face et de profil montrent une microspondylie avec coulée ostéofibreuse en avant et en arrière des corps vertébraux, un pincement global de tous les disques et une soudure

complète des articulations inter-articulaires postérieures qui se prolonge au niveau dorsal.

Les radiographies de la colonne lombaire confirme la scoliose et révèle l'existence d'une hémisacralisation de L₅ à droite.

La radiographie du bassin montre des cols fémoraux courts surtout à gauche, une calcification au niveau de la branche ischio-pubienne gauche, du petit trochanter, et de l'aile iliaque au dessus de l'épine iliaque antéro-inférieure gauche.

La radiographie des pieds montre une fusion de la 1ère et 2ème phalange des gros orteils et celle des mains une brièveté bilatérale du premier métacarpien.

Les articulations des épaules sont radiologiquement normales, il existe une hypoplasie des deux têtes humérales. L'artrographie de l'épaule gauche est normale.

Examens biologiques :

Sang : Vitesse de sédimentation : 6 mm. Numération sanguine normale (G.R. 4230 000, G.B. 6000, plaquettes 145 000, répartition normale) - prothrombine 81 % - urée sanguine : 0,42 - glycémie : 0,92 g/l - calcémie : 1,09, 1,06, 1,07 - phosphorémie : 39,35 - phosphatases alcalines : 85 ul. 100 ml/ml - latex, waaler rose : négatifs. Bordet Wasserman, Khan, VDRL : négatifs.

Urine : A : 0, S : 0, Ac : 0 - cytologie : hématies très rares présence de cristaux d'oxalates de calcium, mucus ++ - calciurie : 153 mg/24 h - 70 mg/24 h - phosphaturie : 308 mg/24 h - 187 mg/24 h.

Caryotype : formule 46 X.X. pas d'anomalie, mais les cultures ont été contaminées - examen incomplet.

On pose le diagnostic de rhumatisme infantile inflammatoire abortif, et la patiente quitte le service le 11/8/72. Elle est transférée à l'hôpital Henri GABRIELLE pour rééducation des épaules (du 11/8/72 au 9/9/72). Au cours de ce séjour, elle présente une douleur de la hanche gauche accompagnée d'un oedème du membre inférieur gauche et d'une ankylose partielle de la hanche. La vitesse de sédimentation est alors de 12 mm.

2ème séjour :

La patiente est réhospitalisée le 28/2/73, car depuis novembre 72 elle présente un flexum de la hanche à 20° et se plaint d'une infiltration douloureuse des muscles ischiojambiers et des adducteurs de la cuisse gauche. Au cours du mois de décembre le flexum de la hanche s'accroît et il apparaît un flexum du genou à gauche. La radiographie met en évidence une calcification intra-musculaire au niveau du 1/3 inférieur de la cuisse gauche et au niveau de l'articulation de la hanche gauche.

Les examens biologiques effectués lors du précédent séjour restent inchangés. La vitesse de sédimentation est à 13 mm et 16 mm. Les S.G.O.T. : 13 u/ml, S.G.P.T. : 8 u/ml, C.P.K. : 16 mu/ml (normale : 50 mu/ml), aldolase :

3,4 μ /ml (n = 6 μ /ml), hydroxyprolinurie : 70, 220, 143 mg/24 h, test des rosettes rhumatoïdes très positif.

L'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un trouble ventilatoire restrictif : capacité vitale 1,86 l, soit 64,5 %, V.E.M.S. : 1,56 l/mn soit 66 %, V.E.M.S./C.V. : 83,5 %.

La scintigraphie osseuse après injection intra-veineuse de pyrophosphate d'étain marqué au Tc 99 m montre un foyer chaud en regard de la hanche et de la cuisse gauche reflet de remaniements osseux importants de type para-ostéoarthropathie neurogène.

Devant un tel tableau on pose le diagnostic de myosite ossifiante progressive et l'on traite la malade avec de l'E.H.D.P. à la dose de 20 mg/kg/j.

La malade sera suivie alors très régulièrement par le Docteur Philippe Courpron. Elle est revue le 8/8/73. Le traitement est bien supporté et on note une légère amélioration de la marche.

Mais le 12/9/73, la patiente présente depuis dix jours un oedème et une limitation des mouvements du bras droit siégeant au niveau du biceps. La radiographie ne met pas en évidence de calcification dans ce territoire.

La malade est revue en consultation le 17/10/73. La poussée au niveau du bras droit évolue depuis 45 jours. L'oedème a diminué mais les mouvements restent limités. On note par ailleurs une nouvelle poussée au niveau du triceps droit.

Le 28/11/73 l'évolution de la poussée au niveau du triceps droit a été favorable car il n'y a pas eu d'évolution vers l'ossification. Par contre on assiste à une nouvelle poussée au niveau de l'avant-bras droit (fléchisseurs) et au niveau de la cuisse gauche. On augmente la dose d'E.H.D.P. à 30 mg/kg/jour soit 1200 mg/jour.

Le 18/2/74, l'examen montre une amélioration de l'extension du coude droit et des mouvements de l'épaule droite mais également une diminution de la flexion de deux doigts (3ème et 4ème de la main droite). La tolérance clinique reste parfaite.

Le 20/5/74, la malade est traitée maintenant depuis un an et malgré la persistance des poussées inflammatoires les lésions préexistantes ne se sont pas aggravées. Par contre depuis 10 jours elle se plaint d'une douleur du mollet gauche. La radiographie pratiquée montre une fracture spontanée du 1/3 supérieur du péroné gauche obligeant à interrompre le traitement par l'E.H.D.P. le 20/5/74.

La radiographie du péroné (20/8/74) montre qu'il s'est formé un cal satisfaisant. Les douleurs ont disparues vers le 14/7/74. Alors que l'E.H.D.P. était arrêté depuis le 20/5/74 une nouvelle poussée est apparue le 11/9/74 et la malade reprend depuis cette date 1200 mg/jour d'E.H.D.P. Elle a du rapidement diminuer sa dose à 800 mg/jour en raison de la survenue d'une diarrhée à cinq selles par jour. Les signes locaux au niveau du membre inférieur gauche ont disparu en huit jours. La malade arrête son traitement le 11/10/74 mais quatre jours après survient une nouvelle poussée au niveau du grand dorsal droit nécessitant une reprise du médicament à raison de 4 comprimés/jour à partir du 18/10/74.

Le 23/11/74 la malade prend 5 cp/j. Malgré cela on observe :

- une nouvelle poussée au niveau du biceps droit antérieurement atteint, avec à son niveau, une tuméfaction d'une dureté ligneuse recouverte d'une peau chaude légèrement infiltrée et rosée.
- une atteinte du grand pectoral droit limitant l'abduction du bras.

Du fait de la moins bonne tolérance digestive du médicament, on conseille de le prendre en deux fois (2 cp le matin à jeûn et 3 cp dans l'après-midi).

Le 22/1/75, depuis décembre la malade présente une nouvelle poussée au niveau du biceps droit, du grand pectoral droit et du biceps gauche. Radiologiquement on ne note pas de nouvelle ossification. La calcémie est à 100 mg, la phosphorémie à 48 mg, les phosphatases alcalines à 5,1 unités Bodansky. Le diphosphonate étant moins bien toléré sur le plan digestif il ne sera pris qu'en cas de poussée.

Le 16/6/75, seul le membre inférieur droit reste indemne ; depuis le mois de janvier la patiente a présenté deux poussées : une au poignet droit ayant duré 8 jours et une à la hanche gauche pendant 14 jours. Radiologiquement, il existe une coulée osseuse s'étendant de l'aile iliaque gauche, descendant de haut en bas et de dehors en dedans, jusqu'au petit trochanter.

Le 24/10/75, la patiente continue à présenter des poussées dans le territoire du trapèze droit avec enraidissement cervical entraînant un blocage de la rotation vers la gauche. L'E.H.D.P. a été repris pendant 15 jours à raison de 1200 mg/j. L'enraidissement cervical a cessé après ce délai.

La malade est revue le 21/8/76, depuis un an il n'y a pas eu d'aggravation, ni de nouvelles poussées, le diphosphonate n'a pas été utilisé.

OBSERVATION n° 7239 : Mme COM... J...

Il s'agit d'une malade âgée de 46 ans qui est hospitalisée le 18/5/76 à la clinique de Rhumatologie de l'hôpital Ed. HERRIOT, à la demande du Docteur Falconnet de Mâcon pour une tumeur du tiers supérieur du tibia gauche.

Antécédents :

On ne retient aucun antécédent familial en dehors d'un hallus valgus bilatéral chez sa mère.

La malade est mariée, mère d'une fille en bonne santé. Elle a souffert d'une hépatite à l'âge de 7 ans et a été soignée il y a 16 ans pour môle hydatiforme.

Histoire de la maladie :

Elle débute il y a 14 ans par l'apparition d'une tuméfaction de la jambe gauche apparue de façon très progressive. La malade se rappelait avoir eu, avant qu'elle ne constate des modifications au niveau de sa jambe un traumatisme assez violent sans fracture sous jacente ou hématome environ un an auparavant. Après un délai que l'on ne connaît pas, elle a constaté que sa jambe était chaude avec une augmentation de volume et apparition progressive d'une formation indurée sans douleur notable.

Elle consulte en mai 1976, car depuis l'automne sont apparues d'une part des douleurs permanentes à recrudescence nocturne réveillant la malade et d'autre part une diminution de la mobilité articulaire de son genou gauche. La douleur cède partiellement à la prise de médicaments antiinflammatoires

(propofan *, catalgine*, indocid*, aspirine*).

Examen clinique :

La patiente est en bon état général, apyrétique, et n'a pas maigri. Elle présente une boiterie à la marche liée à un flexum du genou gauche et est porteuse d'un hallux valgus bilatéral.

La palpation perçoit au niveau du genou gauche une volumineuse formation tumorale très dure indiscutablement de nature osseuse. Elle siège au niveau du tiers supérieur de la jambe, remonte jusqu'au genou, prédomine dans la loge antéro-externe. Elle est perçue également dans la loge postérieure, faisant le tour du péroné sans qu'il y ait de souffrance du nerf sciatique poplitée externe. La tumeur aux contours irréguliers est recouverte d'une peau normale. Elle est indolore à la palpation, sauf au niveau de son pôle supérieur où juste en dessous de la rotule on déclenche une douleur vive à la pression.

Il s'y associe une amyotrophie du quadriceps gauche. Il n'y a pas de limitation des mouvements de la hanche. Par contre la flexion du genou est limitée à 90 degrés. Le réflexe rotulien gauche est aboli. Le reste de l'examen clinique est normal.

Examens biologiques :

La vitesse de sédimentation (8-10 et 15 mm à la 1ère heure) et la formule sanguine sont normales (G.R. 4080 000, G.B. 5 900 ; Hb 12,6 gr).

Urée : 0,30 ; 0,28 - glycémie : 0,93 - bilirubine totale : 5 mg - protidémie : 69 - électrophorèse : alb. : 58,5 % - α_1 : 3,1 % - α_2 : 8,2 - β : 9,1 % - γ : 21,0 %.

La recherche des cellules L.E. et des anticorps antinucléaires est négative.

Le bilan phosphocalcique est normal :

calcémie : 97 - 93 - 92 - 95 mg

phosphorémie : 36 - 30 - 31 - 35 - 36 mg

phosphatases alcalines : 2,6 - 3 - unités Bodansky

calciurie : 118 - 207 - 276 mg/24 h.

phosphaturie : 385 - 485 - 625 mg/24 h.

hydroxyprolinurie : 42 - 37 mg/24 h.

Radiographies :

Les radiographies du genou gauche de face et de profil mettent en évidence une ossification de structure hétérogène dont le bord externe est très bien limité. Elle se situe dans les parties molles essentiellement dans la loge antéro-externe dont la limite interne est plus difficile à préciser car elle se confond ou se superpose à l'os du tibia.

Les autres radiographies mettent en évidence des malformations des vertèbres lombaires qui sont plus hautes que larges.

Il n'y a pas d'autres anomalies radiologiques.

Scintigraphie osseuse au Tc 99 m.

Elle met en évidence une hyperfixation pathologique au niveau du tiers supérieur du tibia gauche. Le reste du tracé est normal.

Electromyogramme :

Il n'existe pas de signe d'atrophie myogène au niveau des quadriceps, des deltoïdes, du biceps gauche et du jambier antérieur droit.

Biopsie osseuse chirurgicale (le 1/6/76 par le Docteur DEJOUR)

Divers prélèvements ont été examinés séparément par les Professeurs TOMMASI, MEUNIER, et VAUZELLE, leurs observations ont été parfaitement concordantes :

"On observe à côté de fragments musculaires d'aspect normal une zone de dégénérescence fibreuse du muscle strié et plusieurs néotrabécules d'os primaire, à texture tissée, cernées d'ostéoblastes épais. A distance bien

	21.05.76	23.08.76	03.09.76	27.10.76	29.12.76	14.01.77	22.01.77	24.01.77	15.03.77
						↓ intervention chirurgicale			
EHDP mg/kg/j.		10	20						
Phosphore- mie mg°/oo	36	35			40	45	55		
Phosphata- ses ALCA- LINES U.B.	2,6	1,6			2	3,1	2,6		

Madame COMB J.

délimitée du muscle on observe une zone faite d'os adulte à texture lamellaire régulière. Les nodules osseux néoformés renferment des espaces médulaires contenant une moelle purement adipeuse. Des vestiges de fibres musculaires et les éléments myoblastiques plurinucléés sont encore visibles au sein de quelques nodules. A l'inverse les travées ostéoïdes très grêles en voie de formation sont reconnaissables dans le tissu interstitiel du muscle.

L'aspect histologique est celui d'une myosite ossifiante ou plus exactement d'une métaplasie osseuse dans une myosite fibreuse".

La malade est revue le 16 août 1976. Le flexum du genou gauche s'est un peu accentué et l'on note sur les radiographies une densification de l'ossification sous rotulienne. L'ossification marque son empreinte au bord inférieur de la rotule et sur le condyl fémoral. On propose à la patiente une intervention visant à réséquer une partie de la masse tumorale afin d'obtenir l'extension complète. Pour éviter une poussée d'ossification post opératoire, on traite la patiente avant et après l'intervention par E.H.D.P. Le traitement débute le 23/8/76 à 10 mg/kg/j soit 400 mg/j. Le 3/9/76 on passe à 20 mg/kg/j, soit 800 mg/j. Les examens biologiques restent inchangés (v.s. 7 mm). Le dosage de la parathormone est à 500 picogramma (N = 1000).

La malade est revue le 27/10/76. Après deux mois de traitement, elle se déclare soulagée. Elle marche plus facilement, bien que l'amplitude des mouvements du genou gauche n'ait pas été modifiée. On repousse l'intervention. La malade poursuit son traitement.

En décembre 76, le traitement est toujours bien supporté, mais la patiente présente une douleur au moindre effort. L'examen clinique et le bilan biologique restent inchangés. A la demande de la malade, l'intervention est pratiquée le 13 janvier 1977 par le Docteur DEJOUR. Les suites opératoires sont simples avec bonne cicatrisation. Dans l'immédiat les douleurs ont disparues et la malade déclare se déplacer avec plus de facilité.

DISCUSSION

Ces deux observations nous permettent de soulever deux problèmes : celui du diagnostic et celui de la thérapeutique.

- Au point de vue du diagnostic :

- soit le diagnostic de la maladie de Munchmeyer est évident, la maladie a évolué et la symptomatologie clinique et radiologique suffisent pour établir le diagnostic. C'est le cas de notre première observation : l'affection a débuté dès l'enfance par une localisation axillaire, il existe des malformations osseuses (hallux valgus bilatéraux, microspondylie cervicale, héli-sacralisation de L 5) une fragilité des dents et des signes d'hypogonadisme (oligoménorrhée, hypotrophie des seins, diminution de la pilosité axillaire et pubienne). Tous les examens biologiques sont normaux. Les radiographies osseuses mettent en évidence les ossifications intra-musculaires. L'évolution s'est faite par poussées vers l'aggravation et l'extension des ankyloses.
- soit le diagnostic est beaucoup plus difficile, on se trouve au début de la maladie devant une localisation unique et atypique. C'est le cas de notre deuxième observation. Dans ce cas contre le diagnostic de myosite ossifiante on retiendra le début tardif (bien que certaines publications fassent état de début à l'âge adulte). La localisation unique après plus de dix ans d'évolution, l'absence de poussée bien individualisée. En faveur du diagnostic il faut retenir la lenteur de l'évolution, l'aspect radiologique, la présence d'hallux valgus bilatéraux. Devant l'apparition de douleurs nocturnes on a craint une dégénérescence locale. Malgré l'absence d'atteinte de l'état général, de modification des examens biologiques, une biopsie osseuse a été pratiquée et a permis d'établir le diagnostic de myosite ossifiante. Etant donné que la lésion évolue depuis une douzaine d'années et que selon JAFFE la myosite ossifiante circonscrite atteint sa taille maximale en deux mois, il est difficile de classer cette myosite ossifiante et nous aurions tendance à la suite de MAINI et SINGH (1967) à parler de myosite ossifiante progressive localisée. Le fait qu'il existe une maladie généralisée, une affection spontanée ou post-traumatique fait supposer qu'il existe un terrain prédisposant (tout traumatisme ostéomusculaire n'entraîne pas l'apparition d'une myosite ossifiante et un même traumatisme sans effet chez certains sujets provoque la maladie chez d'autres) plus ou moins marqué d'où la multiplicité des formes cliniques.

- Au point de vue de la thérapeutique :

Dans les deux cas nos patientes ont été soumises à un traitement par l'E.H.D.P. L'utilisation du diphosphonate a été faite pour des raisons différentes qui représentent les deux indications actuelles du médicament dans cette

maladie. Dans notre première observation l'E.H.D.P. a été utilisé en vue d'enrayer l'évolution de la maladie vers l'aggravation de l'impotence. Il a été utilisé à un stade trop tardif car l'E.H.D.P. n'a pas d'action sur les lésions préexistantes. S'il est utilisé au cours des premières poussées on arrive comme l'a montré BASSETT (1969) à stopper l'évolution vers l'ossification et cela selon RUSSELL dans 50 % des cas.

Quelle doit être la dose utilisée et pendant combien de temps ? Lors des premiers essais thérapeutiques on a utilisé de hautes doses, de 10 à 30 mg/kg/j, pendant de nombreux mois. Avec de telles doses sont apparues à plus ou moins brève échéance des complications digestives et musculaires. On a également observé chez des malades atteints de maladie de Paget et traités à l'E.H.D.P. une accumulation de substance ostéoïde au niveau de l'os sain, ce qui favorise la survenue de fracture spontanée. C'est ce que l'on a observé chez notre première malade après un an de traitement. Tous ces troubles régressent après l'arrêt du traitement. La tendance actuelle (FLEISCH communication personnelle) pour diminuer ces risques est de traiter les malades avec des doses de 20 mg/kg/j. uniquement lors des épisodes "inflammatoires".

L'E.H.D.P. peut également être utilisé pour prévenir la récurrence post opératoire après l'ablation chirurgicale de l'os ectopique. (SMITH 1976). C'est dans ce but qu'il a été utilisé chez notre deuxième malade. L'intervention s'imposait du fait du retentissement articulaire de la lésion et de l'inconfort de la patiente. Les doses utilisées dans ce cas sont alors de 20 mg/kg/j., un mois avant et trois mois après l'intervention, puis de 10 mg/kg/j. les trois mois suivants soit un traitement de sept mois au total. Nous n'avons pas actuellement un recul suffisant pour juger de l'efficacité du traitement.

Dans nos deux cas l'E.H.D.P. n'a pas eu d'action au niveau des lésions préexistantes, ni prévenu la survenue de nouvelles poussées. Par contre il a empêché l'apparition de nouvelles calcifications. D'où l'utilité d'un diagnostic précoce permettant la mise en route rapide du traitement.

CONCLUSIONS

Une revue de la littérature, qui nous a permis de dénombrer 360 cas, montre que la myosite ossifiante progressive est une affection congénitale de l'appareil locomoteur survenant chez l'enfant jeune. Elle est caractérisée anatomiquement par une ossification du tissu conjonctif du muscle et cliniquement par des néoformations osseuses, des malformations congénitales (microdactylie des pouces ou des gros orteils, ankyloses inter phalangiennes, hypogonadisme, kystes sébacés multiples). Son évolution lente, progressive, par poussées aboutit à la pétrification du sujet. Sa pathogénie est inconnue.

Nous rapportons deux observations personnelles de cette maladie dont une forme généralisée et une forme localisée.

Le traitement de nos malades par un diphosphonate l'E.H.D.P. a donné, comme chez les autres auteurs les résultats suivants : absence de régression des lésions préexistantes, persistance des poussées évolutives, mais absence de calcification des nouveaux foyers inflammatoires. Il est nécessaire pour inhiber la calcification du muscle d'utiliser des doses comprises entre 10 et 30 mg/kg/j, très supérieures à celle efficace dans la maladie de Paget.

Ce traitement par un diphosphonate a entraîné chez notre malade une diarrhée, une hyperphosphorémie, une petite fracture spontanée d'un péroné qui ont guéri après arrêt du traitement.

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse

Professeur G. VIGNON

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 10 mars 1977

Le Président de l'Université
Claude Bernard

Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACHACHE S.
Un cas de myosite ossifiante progressive (maladie de Munchmeyer).
Thèse Paris 1955 n° 741.

- 2 - ADAMS R.D., DENNY-BROWN D., PEARSON C.M.
Diseases of muscle II edition 1962. p. 618-629.
Harper Bros. - New York.

- 3 - AKIN R.K.
Myositis ossificans progressiva : a diagnostic problem.
J. Oral. Surg., 1975, 33, (8) 611-615.

- 4 - ALANTAR I.H.
Un cas de myosite ossifiante progressive
Helvetica Pediatrica Acta - 1946 Oct. 504-514.

- 5 - ALMOND G.H.
Myositis ossificans (juvenile progressive forme)
Proc. Roy. Soc. Med. Lond. 1914, 15 (8) clin sect 7-10.

- 6 - APERT, DUHEM, BIANCANI.
Myositis ossificans progressiva case.
Bull. et mem soc de radiol med de France 1931, 19 : 93-95.

- 7 - APERT E., GARNIER P.
Progressive myositis, Munchmeyer's disease.
Paris med. 1933, 1, 76-80.

- 8 - BARR D.P.
Myositis ossificans progressiva.
J. Missouri M.A. 1930, 27 ; 75-79.

- 9 - BASSETT C.A.L., DONATH A., MACAGNO F., PREISIG R., FLEISCH H.,
FRANCIS M.D.
Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans.
Lancet 1969, 2, 845.

- 10 - BECO V.
An attempt at treatment of progressive myositis ossificans with the
dissodium salt of EDTA.
Human Genetics 1967, 4, 320.

- 11 - BENZADON J.
Progressive myositis with report of case.
Rev. Med. de Rosario 1940, 30, 229-275.

- 12 - BERGHINZ G.
Myositis ossificans progressiva.
Clin. Pediat. 1927, 9, 103-117.

- 13 - BERNABO BREA G.
Présentation of a case of progressive ossifying myositis.
Arch. Maragliano Pat. Clin. 1965, 21, 349-365.

- 14 - BERNARD R., GIRAUD F., MARIANI R., BRUSQUET Y., GRANJON V.
A propos d'une nouvelle observation de myosite ossifiante.
Gaz. Hop. 1966, 138 (27), 1266.

- 15 - BERNARD R., GIRAUD F., MARIANI R., BRUSQUET Y., GRANJON V.
A propos d'une nouvelle observation de myosite ossifiante.
Arch. Franc. Pediat. 1967, 24, 116.

- 16 - BERTOLOTI P., SOLIMI F.
On a rare case of myositis ossificans progressiva.
Riv. sper. Freniat. 1961, 85, 1164-1173.

- 17 - BHATTACHARYA J.B.
Myositis ossificans progressiva.
J. Indian M. A. 1953, 23, 118-120.

- 18 - BIDOLI E.
Myositis ossificans progressiva : case.
Quaderni radiol. 1932, 3, 172-178.

- 19 - BIGNAMI G.
Progressive myositis with report of case.
Arch. di Radiol. 1939, 15, 125-190.

- 20 - BLAND J.H., KIRSCHBAUM B., O'CONNOR G.T., WHORTON E., BURLINGTON P. D.
Myositis ossificans progressiva : effect of intravenously given parathyroid extract on urinary excretion of connective tissue components.
Arch. intern. Med. 1973, 132, 209-212.

- 21 - BLASIO A. (de)
Myositis ossificans progressive, Myositis case.
Pediatria 1947, 55, 116-128.

- 22 - BOIZARD Ph.
Contribution à l'étude de la myosite ossifiante progressive.
Thèse Med. Tours 1968 n° 4.

- 23 - BONA C.
Histochemical and cytoenzymologica studies in myositis ossificans.
Acta. histochem. (JENA) 1967, 27, 207-224.
- 24 - BRANCIFORTI S.
Myositis ossificans progressiva case.
Chir. Org. movimento 1953, 39, 155-165.
- 25 - BUHAIN W. J., GUMPENI R.
Pulmonary function in myositis ossificans progressiva.
Am. Rev. Respir. Dis. 1974, 110, (3), 333-337.
- 26 - BURDACH R.
Miositis ossificante progressiva : relato de un caso controlato durante
15 mese y tratado con cortisona.
Rev. Chil. Pediat. 1953, 24 (10), 387-394.
- 27 - BURING K.
On the origin of cells in heterotopic bone formation.
K. Clin. Orthop. 1975 (110), 293-301.
- 28 - BURROWS H.J.
Progressive myositis fibrosis case.
Proc. Roy. Soc. Med. 1933, 26, 1330-1334.
- 29 - BURTON J.A.G., COWAN J., MILLER H.
Generalized myositis fibrosa with the report of a case.
Quart. J. Med. 1923, 17, 103.
- 30 - CAMPBELL R.K.
Myositis ossificans progressiva.
Radiol. Rev. Chicago M. Rec. 1933, 55, 153-156.
- 31 - CARONIA G.
Su di un caso di miosite ossificante progressiva.
Pediatria Napoli. 1918, XXVI, 145-158.
- 32 - CAULET T., ADNET J.J., PLUOT M., GOUGEON J., HOPFNER C.
Myosite ossifiante circonscrite : étude histochimique et ultra-
structurale d'une observation.
Virchows Arch. Path. Anat. 1969, 348, 16-35.
- 33 - CHACO J.
Myositis ossificans progressiva.
Acta. Rheum. Scand. 1967, 13, 235-240.
- 34 - CHANDHURI K. C.
Progressive myositis.
Indian J. Pediat. 1937, 4, 148-149.

- 35 - CREVELD S. (Van), SOETERS J.M.
Myositis ossificans progressiva.
Am. J. Dis. Child. 1941, 62, 1000-1013.
- 36 - DANIEL
Systematized giant myositis ossificans : Roentgent study of case.
J. Radiol. e Electrol. 1955, 36, 820-821.
- 37 - DEFLORIO L.
Progressive ossifying myositis case report.
Ann. Radiol. Diagn. (Bologna) 1971, 43, 461-466.
- 38 - DELANOE G.J., BAERT A1.
Myositis ossificans progressiva : Munchmeyer's diseases.
Review with report of one case.
J. Belg. Radiol. 1974, 57, (3), 213-218.
- 39 - DELON J., LEVY-LEBHAR J.P.
Myositis ossificans progressive case.
Arch. Franç. Pediat. 1954, II, 990-995.
- 40 - DIKSHIT S.R.
Case records Myositis ossificans progressiva.
Indian Pediatr. 1969, 6, 426-433.
- 41 - DIXON T.F., MULLIGAN L., NASSIN J.R., STEVENSON F.H.
Myositis ossificans progressiva ; case in with ACTH and cortisone
failed to prevent reossification of excision of ectopic bone.
J. Bone Joint Surg. 1954, 36 B, 445-449.
- 42 - DOBRZANIECKI W.
Progressive myositis case.
Mem. Acad. de Chir. 1935, 61, 1333-1335.
- 43 - DOBRZANIECKI W.
Problem of myositis progressiva.
Am. Surg. 1936, 104, 987-992.
- 44 - DORFMANN H., BORDIER Ph.
Les diphosphonates.
Actualite Rhumatologique 1974, 132-138.
- 45 - DUDAS P.
Un cas de myosite ossifiante progressive chez une fillette de six
ans.
Kinderarztl. Praxis 1939, 10, 481-486.

- 46 - DUMOULIN J., AUCREMANNE Ch.
Précis d'électromyographie.
Librairie Maloine S.A. Paris 1959.
- 47 - DUNCAN A.M.
Angiographie abnormalities in combined myositis ossificans
and digital ischemia of the hand. Report of a case.
Acta Radiol. Diagn. 1974, 15 (2) 152-156.
- 48 - DWIVEDI R.
Myositis ossificans progressiva.
J. Indian Med. Ass. 1963, 41, 558.
- 49 - EATON W.L., CONKLING W.S., DAECHNER C.W.
Early myositis ossificans progressiva occurring in homozygotic twins.
J. Pediatrics (St. Louis) 1957, 50 (5), 591-598.
- 50 - EBRAHIM G.J., GRECH P., SALVIN G.
Myositis ossificans progressiva in an african child.
Brit. J. Radiol. 1966, 39, 952-953.
- 51 - EDEIKEN J., HODES P.J.
Roentgen diagnosis of diseases of bone.
Golden's diagnostic radiology II édition 1973.
Williams and Wilkins.
- 52 - ELLIOTT D.E.
Fibrodysplasia ossificans progressiva treated with diphosphonate.
Skeletal Dysplasia Birth Defects 1974, 10 (12), 515-520.
- 53 - ERBE W.
Observation on the time course of progressive myositis ossificans.
Fortschr. Geb. Roentgenstr. NuKlearmed 1973, 119, 374-376.
- 54 - EUZIENE J., PAGER P., CHARDONNEAU.
Un cas de myosite ossifiante progressive.
Bull. Soc. de Sc. Med. et Biol. de Montpellier. 1925, 26, 445-449.
- 55 - EVANS P.R.
Myositis ossificans progressiva treated with cortisone and ACTH.
Great. Ormond St. J. 1952, 56-63.
- 56 - FAIRBANK H.A.T.
Myositis ossificans progressiva, synonyms fibrositis ossificans
progressiva.
Journal of Bone Joint Surg. 1950, 32, B, 108.

- 57 - FAURE C., VIALAS M.
Myosite ossifiante circonscrite : a propos d'un cas.
Rev. Chir. Orthop. 1975, 61, 663-671.
- 58 - FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., FRANCIS M.J.O.
Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro
and bone resorption in tissue culture and in vivo.
Science, 1969, 165, 1262-1264.
- 59 - FLEISCH H., BONJOUR J.P.
Diphosphonate treatment in bone disease.
New. Engl. J. of Med. 1973, 289, 1419.
- 60 - FLEISSNER H.K.
Progressive myositis ossificans
Beitr. Orthop. Traumatol. 1975, 22 (1), 48-51.
- 61 - FLETCHER E., MOSS M.S.
Myositis ossificans progressiva.
Ann. Rheum. Dis. 1965, 24, 267-272.
- 62 - FOSSIER J.
Myosite ossifiante Progressive.
Rev. Rhum. 1951, 18, (8), 431-443.
- 63 - FOTI F.
Myositis Ossificans progressiva.
Radiol. Med. 1955, 41, 888-895.
- 64 - FRAME B., AZAD N., REYNOLDS W.A., SAEED S.M.
Polyostotic fibrous dysplasia and myositis ossificans progressiva.
A report of coexistence.
Am. J. Dis. Child. 1972, 124, 120-122.
- 65 - FRANCIS M.J.O.
The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by
polyphosphonates and polyphosphates.
Calcif. Tissue Res. 1969, 3, 151-162.
- 66 - FRANCIS M.J.O., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.
Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals
in vitro and pathological calcification in vivo.
Science 1969, 165, 1264-1266.
- 67 - FRANCIS M.J.O., SMITH R., MAC MILLAND C.
Polymeric collagen of skin in normal subjects and in patients
with inherited connective tissue disorders.
Clin. Science 1973, 44, 429.

- 68 - FREJKA B.
Heterotopic ossification and myositis ossificans progressiva.
J. Bone Joint Surg. 1929, 11, 157-166.
- 69 - FREKE J.
Am. J. Dis. Child. 1933, 45, 1087-1088.
- 70 - FRIEND J.
Myositis ossificans progressiva.
Arch. Middle Sex. Hosp. 1951, 1, 208-212.
- 71 - FROELICH T.
Two cases of myositis ossificans progressiva.
Amer. J. Dis. Child. 1940, 59, 667.
- 72 - GARNIER P.
Contribution à l'étude de la myosite ossifiante progressive.
Thèse Med. Paris 1932.
- 73 - GEHO B., WHITESIDE J.A.
Experience with disodium etidronate in diseases of ectopic calcification in FRAME B., PARFITT A.M., DUNCAN J.
International Symposium on Clinical Aspects of Metabolic Bone Disease Detroit 1972
Excerpta Medica 1973. p. 506.
- 74 - GELLI G.
Myositis progressiva with special reference to therapy by ureans of adrenocorticotrophic hormone.
Arch. Ital. pediat e puericolt. 1952, 15, (3), 174-202.
- 75 - GERLOCZY F., BARTA L.
Progressive myositis, role of disorders of calcium and glucide metabolism.
Acta. Med. Acad. Sc. Hung. 1951, 2, 541-555.
- 76 - GESCHICKTER C.F., MASERITZ I.H.
Myositis ossificans.
J. Bone Joint. Surg. 1938, 20, 661-674.
- 77 - GHISONI T.
Myositis ossificans progressiva.
Arch. Psicol. Neurol. e Psichiat. 1951, 13, 112-115.
- 78 - GHISONI T.
Progressive myositis ossificans, review of litterature ; clinical study.
Cervello 1953, 29, 97-114.

- 79 - GIOVANNELLI G.
Considerazioni sulla miopatia interstiziale ossificante progressiva.
Pediatria Napoli 1958, 66, 513-581.

- 80 - GIRAUD P., BERNARD R., LAVAL P., SANSOT M.
Considérations sur la pathogénie de la myosite ossifiante à propos
d'un cas avec examen anatomique de tout les organes.
Sem. Hop. Paris 1947, 23, 617-624.

- 81 - GOLDMAN A.B.
Myositis ossificans circumscripta : A benign lesion with a malignant
differential diagnosis.
The American Journal of Roentgenology, Radium therapy and Nuclear
Medicine 1976, 126, (1), 32-40.

- 82 - GOUGEON J., DOUSSET H., LABRAM C., CAULET T., ADNET J.J., BOULLE J.
ROSEMBERG A.
La myosite ossifiante circonscrite non traumatique : observation anatomo-clinique d'un cas et revue générale.
Rev. Rhum. 1970, 37, (5°), 367-373.

- 83 - GREWAL K.S., DAS N.
Myositis ossificans progressiva.
J. Bone Joint Surg. 1953, 35 B, 244-246.

- 84 - GRIFFITH G.
Progressive myositis ossificans : report of a case.
Arch. Dis. Childhood 1949, 24, 71-74.

- 85 - GUGLINERI A.
Testing neurovegetative system and calcium metabolism in progressive
polymyositis ossificans ; case.
Morgani 1935, 77, 1243-1255.

- 86 - GWINN J.L.
Radiological case of the month ; progressive myositis ossificans.
Amer. J. Dis. Child. 1968, 116, 655-656.

- 87 - HAMERNIK F.J.
Radiologic seminar XI : myositis ossificans.
J. Mississippi Med. Ass. 1963, 4, 102-103.

- 88 - HAMONET Cl., HEULEU J.N.
Electromyographie et électrodiagnostic.
Edition médicale et universitaire.
Travail du département d'E.M.G. du centre Viggo-Betersen.
Hop. Lariboisière.

- 89 - HAMADA G.
Myositis multiplex.
Brit. M.J. 1936, 1, 840.

- 90 - HARRIS N.H.
Myositis ossificans progressiva.
Proc. Soc. Med. 1961, 54, 70-71.

- 91 - HARTMANN R., BÖTTGER E.
Bemerkenswerter verlauf einer myositis ossificans localisata unter
rontgentherapie.
Fortschr. Rontgenstr. 1973, 119, (1), 116-119.

- 92 - HENDERSON J.A.
A cas of myositis ossificans progressiva in a child.
Edin. M.J. 1922, 29, 148-151.

- 93 - HENRY P.
Polymyosites.
C.M. 11969, 91 (50), 9355-9361.

- 94 - HIRSCH I.S., ROTH J.
Myositis ossificans progressiva multiplex.
Am. J. Electrotherapie & radiol. 1917, 35, 162-166.

- 95 - HOLAN J., GALANDA V., BUCHANEC J.
Isotope examination of fibrodysplasia ossificans progressiva in
childhood by in mens of radiostrontium.
Rad. Diagn. (Berl.) 1973, 14, 719-726.

- 96 - ILLINGWORTH R.S.
Myositis ossificans progressiva (Munchmeyer's disease). Brief review
with report of two cases treated, with corticosteroids and observed
for 16 years.
Arch. Dis. Child. 1971, 46, 264-268.

- 97 - IPPONSUGI T.
Myositis ossificans multiplex.
Mitt. ei. Allg. Path. Un Path. Anat. 1927, 3, 343-360.

- 98 - JAMIESON J.B.
Myositis ossificans progressiva : case.
Edinburgh M.J. 1932, 39, 393-394.

- 99 - JEAN-GIRARD N.
Myosite ossifiante ayant débutée par les muscles grands droits de l'ab-
domen chez un nourrisson de dix semaines.
Thèse Paris 1955.

- 100 - JERSILD M.
Progressive myositis ossificans.
Nord. Med. 1949, 41, 506.
- 101 - JOHNSON L.C.
Histogenesis of myositis ossificans.
Amer. J. Path. 1948, 24, 681.
- 102 - KAPLAN M., NAHUM H., GRUMBACH R., DRAPEAU P., GOROUBEN J.C., ANIZAN B.
A propos d'un cas de myosite ossifiante progressive.
Ann. Ped. (Paris) 1963, 39, 1776-1785.
- 103 - KOONTZ A.R.
Myositis ossificans progressiva.
Am. J. M. Sc. 1927, 174 : 406-412.
- 104 - KUBLER E.
Neue Gesichtspunkte bei der Beurteilung der Verlaufsformen der myositis ossificans progressiva.
Fortsch. Röntgenstrahlen 1954, 81, 354.
- 105 - LAFAURIE G.
A case of progressive ossifying myositis (Munchmeyer 's disease) in an african.
Bull. Soc. Med. Afr. Noire. Lang. Franc. 1965, 10, 73-74.
- 106 - LAGIER R., COX J.N.
Pseudomalignant myositis ossificans : a pathological study of eight cases.
Hum. Path. 1975, 6, (6), 653-665.
- 107 - LALUQUE P., FILLAUDEAU G., TCHUENBOU M., DOOH M.
Réflexions à propos d'un cas de myosite ossifiante progressive non traumatique ou maladie de Munchmeyer.
Press. Med. 1963, 71, 2098.
- 108 - LAPERIERRE V., BRUNEAU J.
A rare form of myositis ossificans.
Laval. Med. 1962, 33, 231-234.
- 109 - LECA A.P.
Les myosites ossifiantes.
Sem. Hop. 1967, 43, (38, 39), 2309-2314.
- 110 - LEFUR J.M., CASTEL Y.
Une observation de myosite ossifiante progressive ou fibroplasie ossifiante progressive.
Ouest. Med. 1973, 26, (11), 1209-1214.
Excerpta Medica Rheum. 1974.

- 111 - LEMIEUX R., DESROCHERS G., LEBLOND S.
Progressive ossifying myositis.
Laval Med. 1936, 1, 49-55.
- 112 - LETTS R.M.
Myositis ossificans progressiva : a report of two cases with chromosome studies.
Canad. Med. Ass. J. 1968, 99, 856-862.
- 113 - LOCKHART J.D., BURKE F.G.
Progressiva case treated with corticotropin.
A.M.A. Am. J. Dis. Child.
1954, 87, 626-635.
- 114 - LOUBAT, AUBERTIN, LARTIGANT, BOUET
Myositis ossificans in infant case.
J. Med. Bordeaux. 1948, 125, 415.
- 115 - LUDMAN H.
Deafness in myositis ossificans progressiva.
J. Laryng. 1968, 82, 57-63.
- 116 - LUTWAK L.
Myositis ossificans progressiva minéral, metabolic and radioactive calcium studies on the effects of hormones.
Amer. J. Med. 1964, 37, 269-293.
- 117 - LUZOIR J.
Contribution à l'étude de la myosite ossifiante progressive.
Presse Med. Par. 1919, 27, 115-117.
- 118 - MAC CUNE D.J.
Myosite ossifiante progressive.
Amer. J. Dis. Children sept. 1940, 751.
- 119 - MAC KINNON A.P.
Progressive myositis ossificans, report of a case and a review of the literature.
J. Bone Joint Surg. 1924, 6, 336-343.
- 120 - MAINI P.S., SINGH M., HARYANA R.
Localized myositis ossificans progressiva.
J. Bone Joint int. Surg. 1967, 49, A, 955-960.
- 121 - MAIR W.F.
Myositis ossificans progressiva.
Edinburgh M.J. 1932, 39, 13 jan. 69-92.

- 122 - MAKHANI J.S.
Munchmeyer's disease or fibrodysplasia ossificans progressiva.
Indian J. Pediatr. 1970, 37 : 535-539.
- 123 - MALIK S.
Progressive myositis ossificans : a cas report.
East. Afr. Med. J. 1975, 52 (2), 93-96.
- 124 - MALTER I.J., MAC ALISTER H.
Pseudo hypoparathyroidism and myositis ossificans progressiva in the same patient.
J. Can. Assoc. Radiol. 1972, 23, 27-32.
- 125 - MARION, CAMELIN
Un cas de myosite ossifiante progressive.
Soc. Chir. de Lyon Janv. 1952.
- 126 - MAROTEAUX P.
La myosite ossifiante.
Rev. Rhum. 1965, 32, 512-513.
- 127 - MASSE C.
La myosite ossifiante progressive (maladie de munchmeyer)
Appareil locomoteur.
Encyclopédie Médico chirurgicale A5 - 151 - A - 20.
- 128 - MASSELOT F., JAUBERT de BEAUJEU A., BLOCH E.
Myositis ossificans progressiva ; case in child 2 1/2 years old.
Presse Med. 1934, 42, 1823-1826.
- 129 - MATHER J.H.
Myositis ossificans progressiva.
Brit. J. Radiol. 1931, 4, 207-210.
- 130 - MAUDSLEY R.H.
Case of myositis ossificans progressiva.
Brit. M.J. 1952, 1, 954-956.
- 131 - MEFFERT D., WEBER H.G.
Beitrag zur myositis ossificans localisata.
Dtsch. Med. Wschr. 1973, 98, 653-656.
- 132 - MERCANTE G.
Histologic and histochemic study of the initial stages of myositis ossificans.
Riv. Anat. Path. Oncol. 1967, 30, 287-313.

- 133 - MINGUET
Essai de traitement par la cortisone d'un cas de myosite ossifiante progressive.
Thèse Alger 1952.
- 134 - MONNET P.
Myosite ossifiante progressive ou maladie de Munchmeyer.
Med. Infant. 1972, 79 (3), 199-202.
- 135 - MUNCHMEYER
Uber die myositis ossificans progressiva.
Z. Rat. Med. 1869, 34-39.
- 136 - MUNZENBERG K.J.
On the ineffectiveness of metaphosphate in a clinical case of myositis ossificans progressiva.
Z. Orthop. 1967, 103, 106-108.
- 137 - NEIMANN N., STEHLIN, TRIDON.
Progressive myositis (Munchmeyer) case.
Pediatric 1953, 42, (n.s. 8) 685-691.
- 138 - NUTT J.J.
Report of a case of myositis ossificans progressiva with bibliography.
J. Bone Joint Surg. 1923, V, 344-359.
- 139 - PACK G.T., BRAUND R.R.
The development of sarcoma in myositis ossificans ; report of 3 cases.
J.A.M.A. 1942, 119, 776-779.
- 140 - PANDOLFINI R.
Miosite ossificante progressiva multipla.
Pavia 1921, 107 : 8.
- 141 - PAPINEAU L.T., St. LAURENT G.
Myositis ossificans.
Un. Med. Canada. 1963, 92, 661-666.
- 142 - PATIN G.
Lettres choisies de feu monsieur Guy Patin, Docteur en médecine de la faculté de Paris et Professeur au collège Royal, dans lesquelles sont contenues plusieurs particularités historiques sur la vie et la mort des savants de ce siècle, sur leurs écrits et sur plusieurs autres choses curieuses depuis l'an 1642 jusqu'en l'an 1672.
Tome 1 p 28, Cologne, P des Laurens 1962.
- 143 - PIERRO U.
Myositis ossificans progressiva (cas report and curent therapeutical prospectives.)
Riv. Clin. Pediatr. 1969, 82, 378-385.

- 144 - PIRART J., CONARD V.
Un cas de myosite ossifiante progressive : essai de traitement par la cortisone.
Brux. Med. 1952, 32 (46) : 2397-2403.
- 145 - PONZONI A., PARRINI L.
Myositis ossificans progressiva : two cases.
Minerva Orthop. 1952, 3, 38-44.
- 146 - POUYANNE L.
Myosite ossifiante progressive (Maladie de Munchmeyer) chez un enfant de treize mois.
Bordeaux Med. 1968, 1, (7) 1345-1350.
- 147 - POWER W.H.
Case of myositis ossificans progressiva.
J. Irish M.A. 1954, 34, 128-129.
- 148 - RADERMECKER M.A., VAN BOGAERT L.
Osteoplastic myopathy (progressive myositis ossificans of Munchmeyer) with terminal trophoneurotic component.
Acta. Neurol. et Psychiat. Belg. 1951, 51, 731-750.
- 149 - RAFFIA A., FILLIOU M., BOINEAU N., HADIDA J.
Un cas de myosite ossifiante progressive chez un enfant de trois ans.
Pediatrie 1958, 13, 779.
- 150 - REMPEL H.
Differential diagnosis of myositis ossificans.
Beitr. Orthop. Traumatol. 1975, 22 (1) : 51-52.
- 151 - RIGORET N.
Sur un cas de dégénérescence d'une myosite ossifiante progressive.
Thèse Med. Paris 1965, n° 751.
- 152 - RILEY H.D. Jr., CHRISTIE A.
Myositis ossificans progressiva.
Pediatrics 1951, 8, 753-767.
- 153 - RIVERO F.
Myositis ossificans progressive case.
An. de Radiol. 1929, 1, 80-89.
- 154 - ROCHER H.L.
Myositis ossificans progressive, roentgen study of two cases.
Arch. di Orthop. 1934, 50, 1163-1200.

- 155 - ROCHER H.L.
Myositis ossificans progressiva : case in a girl four years old.
Arch. d'Electric Med. 1932, 40, 13-20.
- 156 - ROCHER H.L., MATHEY, CORNAT.
Development of progressive myositis : roentgenographic study of case.
Bull. et mem. Soc. de radiol. Med de France 1933, 21, 310-312.
- 157 - ROCHER H.L., CRETIN
Myositis ossificans progressiva case : Etude clinique et histochemique.
Rev. d'Orthop. 1931, 18, 790-804.
- 158 - RODEGERDTS U., LENZE U., HERTEL E.
Myositis ossificans localizata and its operative treatment.
Archiv. Fur Orthop. und Unfall chir. 1976, 84 (3), 349.
- 159 - ROLLESTON H.D.
Progressive myositis ossificans with reference to other developmental diseases of the mesoblast.
Clin. J. Lond. 1901, 17, 209.
- 160 - ROSBOROUGH D.
Ectopic bone formation associated with multiple congenital anomalies.
J. bone Joint Surg. 1966, 48 B, 499-504.
- 161 - ROSEMEYER B.
Myositis ossificans traumatica im Btereich des Oberschenkels Eine analyse von 15 Fallen mit Uberlegungen zur therapie.
Arch. Orthop. Unfall. Chir. 1972, 73, (2), 136.
- 162 - ROSENSTIRN J.
A contribution to the studies of myositis ossificans progressiva.
Ann. Surg. 1918, 68, 485-520 / 591-637.
- 163 - ROSSIER A.B., BUSSAT Ph., INFANTE F., ZENDER R., COURVOISIER B., MUHEIN G., DONATH A., VASEY H., TAILLARD W., LAGIER R.
Curent facts on para ostéo-arthropathy (P.O.A.)
Paraplegia 1973, 11, 36-78.
- 164 - ROUVILLOIS A.
A propos de deux observations de myosite ossifiante progressive.
Thèse Med. Paris 1970 n° 32.
- 165 - ROY L.P., LECLERC J.
Progressive ossifying myositis or Munchmeyer's disease.
Laval Med. 1951, 16, (5), 573-584.

- 166 - RUDERMAN R.J., LEONARD F., ELLIOTT E., HUNGERFORD D.S., SIGGERS D.C.
A possible etiologic mechanism for fibrodysplasia ossificans progressiva.
Skeletal Dysplasia Birth. Defects 1974, 10, (12), 299-305.
- 167 - RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.
Pyrophosphate and diphosphonates in skeletal metabolism, physiological, clinical and therapeutic aspects.
Clin. Orthop. 1975, 108, 241-262.
- 168 - RUSSELL R.G.G., SMITH R.
Diphosphonates : experimental and clinical aspects.
J. Bone Joint. Surg. 1973, 55 B, 66-86.
- 169 - RUSSELL R.G.G., SMITH R., PRESTON C.
Diphosphonates in Paget's disease.
Lancet, 1974, 2, 894.
- 170 - RUSSELL R.G.G., SMITH R., BISHOP H.C., PRICE D.A., SQUIRE C.H.
Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate.
Lancet 1972, 1, 10-12.
- 171 - RYAN K.J.
Myositis ossificans progressiva : review of literature with report of case.
J. Pediatr. 1945, 27, (4), 348-352.
- 172 - SACREZ R., LEVY M., GIGONNET J.M., LANGS A., LAHLOU B., WALTER J.P., STOERR E., GODAR G.
A propos de la myosite ossifiante (fibrodysplasie ossifiante progressive).
Pediatrie, 1969, 24, (3), 313-323.
- 173 - SAINABA M.K.
Myositis ossificans progressiva.
Indian J. Pediatr. 1971, 38, 461-463.
- 174 - SALET J.
La myosite ossifiante
Journées pédiatriques (Debré) 1963, p. 197.
- 175 - SAVIANO M., TANGARI C.
Progressive myositis ; clinical and biochemical study of case before and after parathyroidectomy.
Arch. ist. Bioch. Ital. 1937, 9, 57-80.
- 176 - SCHAPIRA G.
Enzymologie des myopathies.
C.M. 1973, 95 (3), 373-385.

- 177 - SCILLAMA G.
Progressive Myositis ossificans case.
Minerva Chir. 1949, 4, 434-437.
- 178 - SEIBOLD H.R., DAVIS Cl.
Generalized myositis ossificans (familial) in pigs.
Pathologia Veterinaria 1967, 4, 79.
- 179 - SEZE DE S., RYCKEWAERT A.
Maladies des os et des articulations.
2 volumes, 1242 p. Paris 1954-1976.
FLAMARION edit.
- 180 - SIMPSON A.J.
Myositis ossificans progressiva.
Mt. Sinai J. Med. 1971, 38, 416-422.
- 181 - SINGLETON E.B., HOLT J.F.
Myositis progressiva : radiology.
Radiology, 1954, 62, 47-54.
- 182 - SITZMANN F.C.
A contribution to progressive myositis ossificans
Klin. Paediat. 1974, 186, (5), 384-393.
- 183 - ~~SMELAIGNE~~, HURER
Deux cas de myosite ossifiante progressive.
Arch. de Pediatrie. 1947, 51-56.
- 184 - SMITH R.
Myositis ossificans progressiva : a review of current problems.
Semin. Arthritis Rheum. 1975, 4, (4), 369-380.
- 185 - SMITH R.
Myositis ossificans progressiva. Clinical features of eight patients
and their reponse to treatment.
J. Bone Joint. Surg. 1976, 58 B, (1), 48-57.
- 186 - SMITH R., ZENNAN W., JOHNSTON C.C., DEISS W.P.
Myositis ossificans progressiva. Case report with metabolic and
histologic histochemical studies.
Metabolisme 1966, 15, (6), 521-528.
- 187 - SNOKE P.O.
Myositis ossificans progressive : clinical notes and roentgen findings
of new case.
Am. J. Surg. 1933, 21, 111-115.

- 188 - SOLHERM K.
Microradiography and the glycosaminoglycans in myositis ossificans.
J. Oslo City Hosp. 1968, 18, 50-58.
- 189 - STEFANO G. (di)
Progressive myositis ; histologic chemical and pathogenic study of case.
Rassegna di fisiopat. Clin. e Terap. 1940, 12, 1 - 14.
- 190 - STEHLIN
Myositis ossifiante progressive.
Pediatrie Lyon 1953, VI, 8.
- 191 - STILLER D., KATENKAMP D.
The subcutaneous fascial analogue of myositis proliferans : electron
microscopic examination of two cases and comparison with myositis
ossificans localisata.
Virchows Arch. Path. Anat. Histol. 1975, 368, 361-371.
- 192 - STRINGA G.
Histologic aspects of progressive myositis ossificans.
Boll e mem. Soc. Tosco. Umbra. Chir. 1952, 13, 503-517.
- 193 - SUZUKI Y., HISADA K., TAKEDA M.
Demonstration of myositis ossificans by 99 m T C pyrophosphate bone
scanning.
Radiology 1974, 111, (3), 663-664.
- 194 - SUZUKI T.
Myositis ossificans progressiva with parathyroid hyperplasia and
polycystic ovary.
Acta Pathol. Jpn. 1976, 26, (2), 251-262.
- 195 - TADATOSI M., MASARANI U.
Uber ei nen Fall von hyperplasia fascialis ossificans progressiva.
Arch. Klin. Chir. 1939, 194, 650-689.
- 196 - TANGARIL G.
Myositis ossificans so called progressive myositis : histologic study.
Arch. ital. di anat. e istol. pat. 1938, 9, 219-234.
- 197 - TESTA I.A.
Incompatibilità sanguina parentale in un caso di myositis ossificans
progressiva.
Infanzia 1960, 35, 21.
- 198 - THOMAS B.A., HARRISON F.G.
Myositis ossificans progressiva.
Ann. Surg. Phila. 1917, LXVI 614.

- 199 - TODD J.N., HILL S.R., NICKERSON J.G.
Hereditary multiple exostoses, pseudohypoparathyroidism and other genetic defects of bone, calcium and phosphorus metabolism.
Am. J. Med. 1961, 30, 289-297.
- 200 - TUTUNJIAN K.H., KEGERREIS R.
Myositis ossificans progressiva with report of case.
J. Bone Joint Surg. 1937, 19, 503-510.
- 201 - UEHLINGER
Myosite ossifiante progressive.
Ergebn. Med. Strahlenforsch. 1936, 7, 175-220.
- 202 - UTTLEY W.S., BELTON N.R., SYNE J., SHEPPARD H.
Calcium balance in children treated with diphosphonates.
Arch. Dis. Childh. 1975, 50, (3), 187-190.
- 203 - VASCIAVEO F.
Myositis ossificans progressiva : clinica - radiological findings.
Friuli Med. suppl. 1968, 6 / 1107.
- 204 - VASTINE J.H., VASTINE M.F., ARRANGO O.
Myositis ossificans, progressive form in homozygotic twins.
Am. J. Roentgenol. 1948, 59, 204-212.
- 205 - VAUGHAN A.L., BURTON FANNING F.W.
A case of myositis ossificans
Lancet 1901, 2, 849-850.
- 206 - VILLA VENZANO G., PISTONE F., VIGNOLO L., GATTI R.
Progressive ossifying myositis ; presentation of 3 cases.
Minerva Pediat. 1969, 21, 991-1003.
- 207 - VINCENEUX J., COTONI P., VITAL C.
Un cas de myosite ossifiante progressive chez un enfant de 3 ans :
maladie de Munchmeyer.
Arch. Franc. Pediat. 1968, 25, (4), 472-473.
- 208 - VINZ H.
Clinical problems of progressive myositis ossificans in early stage.
Kinderarztl. Prax. 1972, 40, 20-29.
- 209 - VIPARELLI U.
La miosite ossificante progressiva.
Ann. di Neurospichiatri. Psicoanal. (Napoli)
1960, 7 (2), 276-314 et 315-333.
1961, 8 (2), 303-314.

- 210 - VIRCHOW R.
Uber myositis ossificans progressiva.
Berl. Klin. Wsch. 1894, n° 32, 727.
- 211 - VUIA O., STANESCO A.
Degenerating connective tissue disease : myosclerosis symmetrical lipomatosis and progressive ossifying myositis.
J. Neurol. Sci. 1966, 3, 473-489.
- 212 - VYAGHRESWARUDLI C., REDDY R.J.
Myositis ossificans progressiva : report of two cases.
Indian Pediat. 1960, 27, 240-245.
- 213 - WEBB R.
Fibrositis ossificans progressiva.
Australian & New Zealand J. Surg. 1953, 23, 141-144.
- 214 - WEBER C.
Myositis ossificans progressiva ; pathogenesis.
Ann. de Med. 1927, 22, 106-116.
- 215 - WEBER F.P., COMPTON A.
The early development of myositis ossificans progressiva multiplex illustrated by an apparently congenital or almost congenital case.
Brit. J. Child. Dis. Lond. 1914, XI : 497-508.
- 216 - WEIL J., AUPINEL, GILBERT
A propos de la maladie de Munchmeyer (dite myosite ossifiante progressive).
Arch. Franç. Pediat. 1948, 5 (5), 509-513.
- 217 - WEISS IW.FISCHER L., PHANG J.M.
Diphosphonate therapy in a patient with myositis ossificans progressiva.
Ann. Intern. Med. 1971, 74, (6), 933-936.
- 218 - WILKINS W.E., REGEN E.H., CARPENTER G.K.
Phosphatase studies on biopsy tissue in progressive myositis ossificans with report of a case.
Am. J. Child. 1935, 49, 1219, 1221.
- 219 - YVIN
Progressive form : case
Rev. d'Orthop. 1935, 22, 135-139.

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE</u> REVUE DE LA LITTERATURE	
Historique	3
définition	5
étiologie	6
étude clinique :	
signes cliniques	
l'ossification progressive	9
les malformations congénitales	11
pronostic et complications	12
signes radiologiques	
les ossifications ectopiques	14
les malformations osseuses	14
examens paracliniques	
examens biologiques	14
examens complémentaires	15
anatomie pathologique	20
diagnostic positif	23
diagnostic différentiel	23
pathogénie	27
traitement	31
<u>DEUXIEME PARTIE</u> A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS DE MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE TRAITEES PAR LES DISPHOSPHONATES.	
première observation	41
deuxième observation	46
discussion	50
<u>CONCLUSIONS</u>	52
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	53

